UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

63

ANNÉE 1972 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Raphaël TRONIOU

Né le 5 Juin 1936 à Paris 13e

Ancien interne de l'hôpital de l'Institut Pasteur de Paris

---

présentée et soutenue publiquement le 8 JUIN 1972

Contribution à l'étude d'un facteur humoral pouvant influencer la régénération hépatique après hepatectomie partielle

---

Président : Monsieur le Professeur J. LOEPER

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE - SALPETRIERE

ANNEE 1972 THESE N°

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Raphaël TRONIOU

Né le 5 JUIN 1936 à PARIS XIIIème

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 8 JUIN 1972

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN FACTEUR HUMORAL POUVANT INFLUENCER LA REGENERATION HEPATIQUE APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur J. LOEPER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma mère

qui a su me permettre, par ses efforts
et son amour, d'atteindre ce but.
Qu'elle trouve ici un bien modeste témoignage
de mon affection.

A Laura

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548027_0035

A Monsieur le Professeur J. LOEPER

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse et qui en est à l'origine.

En remerciement de son constant appui et pour la bienveillante sollicitude qu'il nous a témoignée en nous accueillant au C.H.U. Saint-Antoine.

Qu'il nous soit permis de lui témoigner toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé H. WARGON

pour la chaleureuse sympathie qu'il
nous a toujours témoignée.

A Mademoiselle J. LOEPER

A ses collaboratrices

Pour l'aide précieuse qu'elles nous ont apportée.

A Monsieur le Docteur R. MARTIN

qui nous a permis de participer
à la vie de l'Hôpital de l'Institut
Pasteur de Paris.

Aux Docteurs

J. AUSSAGE,
J. BERROD,
A. de LAVEDAN de CASAUBON,
E. HENOCQ,
R. LE CANUET,
L. MARTIN,
B. PONS,
B. SUREAU.

A mes camarades

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN FACTEUR HUMORAL POUVANT INFLUENCER LA REGENERATION HEPATIQUE APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

INTRODUCTION

Depuis longtemps la faculté que possèdent les organismes vivants de réparer leurs tissus lors d'une agression quelconque non léthale, a intrigué les physiologistes. Et il serait bien présomptueux de dresser la liste complète des auteurs qui se sont intéressés par leurs travaux à la régénération tissulaire dans son ensemble, depuis GALIEN et ses maîtres jusqu'à nos jours, en passant par le dix-septième siècle et l'aube de l'expérimentation réelle avec CRUVELHIER et PONFICK. Toutefois, pour se limiter au domaine du foie où l'étude expérimentale a été la plus poussée, il faut signaler toute une série de travaux intéressant les aspects du processus de réparation secondaire aux lésions hépatiques. En effet le foie est l'organe au niveau duquel ces processus de régénération sont les plus puissants, après atteinte de son intégrité, soit en utilisant un toxique à tropisme hépatique, soit en pratiquant une hépatectomie partielle.

En effet, ce sont HANOT et GILBERT puis CHAUFFARD qui ont mentionné les premiers ce processus de regénération sous forme d'hypertrophie cellulaire, nodulaire ou oedémateuse; puis FIESSENGER (49) a décrit en détail ces images de réparation qui consistait en l'apparition,

au contact des éléments altérés, de cellules volumineuses à protoplasme finement granuleux, à noyaux hyperplasiques et fréquemment en mitose. Enfin, Guy ALBOT a ensuite montré que ce processus existait non seulement au cours des cirrhoses hypertrophiques, mais aussi dans les hépatites infectieuses et toxiques (2).

Quant à l'étude de cette regénération après hépatectomie partielle elle a bénéficié, avec résultats inconstants, des travaux de CARNOT, puis de FISHBACK (1929) (51) sur le chien, puis de HIGGINS et ANDERSON (1931) (75) sur le rat marquant le début réel des expérimentations fructueuses. Enfin, plus proches de nous, il faut citer par ordre chronologique les recherches de BINET (1939) (14a), MANN-BOLMANN (1944) (78a), MARSHAK (1945) (100b), HIMSWORTH (1947) (76), DENTON (1948) (42), CAMERON (1952) (27), GLINOS (1952) (65b), MALLET-GUY (1953) (96), FERRARI (1954) (50b), LAQUERRIERE (1957) (88), HARKNESS (1957) (69a) MOLIMARD (1959) (102), FRAYSSINET (1962) (57), DECLOITRE (1963) (41), DERACHE (1963) (43a), LOEPER (1963-1965) (91b-92c), BENOZIO (1968) (11a).

Naturellement de nombreuses théories tant philosophiques que scientifiques, selon l'époque ou le degré des connaissances, ont été évoquées pour expliquer ce pouvoir étonnant de la nature. Les différentes étapes ont été admirablement décrites dans d'autres mises au point (102-11a) illustrées d'une abondante bibliographie.

Quant à notre propos il sera d'étudier, à l'aide d'une expérimentation sur le rat, l'un des facteurs invoqués pouvant induire la régénération du parenchyme hépatique, en l'occurence la teneur de ce dernier et du sang en lipides et phospholipides. En effet, les variations des lipides et des phospholipides tant hépatiques que sériques peuvent être envisagées comme des facteurs inhibiteurs ou induc-

teurs de régénération, car des auteurs, comme MOLIMARD (109), pensent que la baisse des phospholipides lève le frein qui bloque la multiplication des hépatocytes par un phénomène de "feed back" négatif.

Dans cette hypothèse d'un "feed back" négatif d'origine humorale, une substance spécifique inhibitrice serait présente dans le sang à une concentration directement reliée à la masse du parenchyme hépatique. Cette substance devrait être rapidement inactivée, pour permettre le début rapide de la régénération que l'on constate expérimentalement. L'action inhibitrice serait en rapport direct avec le taux sérique de l'inhibiteur. D'ailleurs, à l'appui de ceci nous verrons que la courbe exprimant la régénération en fonction du temps est en effet logarithmique, et non sinusoïde, ce qui serait le cas si l'inhibiteur avait un seuil d'efficacité. Il devrait donc exister une combinaison dissociable entre l'inhibiteur sérique et les facteurs chimiques responsables du développement. Toute baisse du taux sérique entrainerait une dissociation du complexe entre l'inhibiteur et ces facteurs, et permettrait le développement. Toute élévation accroîtrait la combinaison entre l'inhibiteur et la cellule, et freinerait la multiplication de celle-ci.

En effet, il existe un mécanisme de régulation précis dans l'organisme de la masse de chaque parenchyme particulier, et ce mécanisme semble être le fait, en partie, d'inhibitions sélectives qui sont levées dans le cas d'amputation partielle de l'organe, ou de la mise en culture d'une cellule isolée de l'organisme. Et il est à noter que cette faculté de croissance parfois explosive ne diminue pas avec l'âge de l'individu, ce qui suppose une conservation intégrale durant toute la vie du potentiel de croissance cellulaire (17).

Enfin, ce mécanisme de régulation est très subtil et précis, car la croissance cesse dès que l'organe a retrouvé ses proportions idéales initiales, c'est-à-dire que la masse fonctionnelle est redevenue normale et harmonieusement proportionnée au poids corporel. Il s'agit bien d'un phénomène de régulation dans la régénération hépatique, car le processus d'hypertrophie se ralentit au fur et à mesure qu'on se rapproche de la taille hépatique idéale ; mais, il n'y a pas épuisement du pouvoir de régénération cellulaire puisqu'une nouvelle hépatectomie partielle peut être réalisée une fois la régénération terminée. (1)

Donc nous prendrons comme hypothèse de travail, celle émise par MOLIMARD, sachant bien toutefois, que, du fait de l'étendue des possibilités biochimiques des hépatocytes, et du fait du rôle fondamental et plurifonctionnel joué par le foie (120), il est bien hasardeux de vérifier une telle hypothèse.

Enfin, nous essayerons de justifier le bien fondé de celle-ci en expérimentant un hypocholestérolémiant de synthèse voisin de l'ATROMID : le BIS hydroxy-éthylthio 1 - 10 decane, utilisé en thérapeutique humaine pour sa propriété de réduire les lipoprotéïnes à très basse densité, riches en triglycérides, et à moindre degré les lipoprotéines à basse densité riches en cholestérol. Donc ce médicament devrait théoriquement majorer la régénération du parenchyme hépatique restant après hépatectomie partielle, du fait même qu'il perturbe le métabolisme des lipides, en abaissant leur taux sérique.

TECHNIQUE DE L'HEPATECTOMIE PARTIELLE

Depuis la publication en 1931 par HIGGINS et ANDERSON (76) d'une étude sur la technique de l'intervention et le comportement pondéral du lobe restant les modalités opératoires ont peu varié en effet.

La souris et le rat sont d'après la littérature les animaux les plus employés, mais le rat semble être l'animal de choix car son foie est formé de trois lobes nettement pédiculés, un médian en situation la plus antérieure, un lobe latéral gauche, lui même trilobé, et un lobe latéral droit quadrilobé (comprenant le lobe caudé). Chaque foliole est suffisamment individualisée pour qu'une ligature à la base permette l'ablation en masse sans aucune lésion vasculaire ou parenchymateuse surajoutée. De plus, les lobes gauche et médian, qui constituent à eux deux 66 % à 70 % de l'organe, sont reliés par un pont très mince qui les sépare aussi du lobe droit, si bien qu'on peut également les exciser en masse par une seule ligature au catgut. On peut donc réaliser un grand nombre d'hépatectomies partielles simultanées ou successives ; c'est-à-dire imaginer plusieurs types d'exérèse comportant des proportions variées du volume initial. Habituellement, on supprime le lobe gauche et le lobe médian et on réalise comme on l'a vu précédemment une hépatectomie des deux tiers, l'animal supportant remarquablement bien une telle ablation du viscère. En effet, on observe l'entrée en activité des zones du lobule habituellement au repos qui compense dans l'immédiat la perte de substance, puis la régénérescence restitue au foie en quelques semaines sa valeur fonc-

tionnelle. Pour obtenir des signes d'insuffisance hépato-prive partielle il faut, comme l'ont fait MANN et MAGATH chez le chien en 1922, pratiquer une fistule d'ECK dans un premier temps, puis, après avoir réalisé cette anastomose porto-cave avec ligature de la veine cave inférieure au-dessous de l'anastomose, faire l'hépatectomie partielle. Alors seulement, il y a freination de la régénérescence et on peut mettre en évidence des signes biologiques d'une insuffisance hépatique.

L'anesthésie se fait à l'éther dans un bocal; une fois l'animal endormi et pesé rapidement il est placé sur une planchette et fixé solidement, l'anesthésie étant maintenue par l'application sur le museau d'un entonnoir de verre muni d'un coton imbibé du même anesthésique. Il faut bien veiller, à ce que l'animal ne soit pas trop intoxiqué par l'éther, et que le tampon ne soit pas directement en contact avec le museau.

Une fois cette anesthésie à minima réalisée, l'animal étant maintenu solidement, on pratique une incision médiane le long de la ligne blanche, après désinfection locale à l'alcool (car il n'est pas inutile de respecter les règles générales de l'asepsie).

L'incision sera aussi petite que possible, car les animaux une fois réveillés tenteront au maximum de dilacérer leurs pansements et couper leurs fils, d'où risque d'une éviscération en cas d'ouverture large. Cette incision se fera à distance de l'appendice xyphoïde pour éviter tout pneumothorax accidentel.

La peau, les muscles et le péritoine incisés, on met en place un écarteur à paupière dans l'ouverture, puis on libère, à l'aide d'une paire de ciseaux courbes et mousses épousant la convexité de la surface du foie, le ligament suspenseur du foie jusqu'à la veine cave, le ligament triangulaire gauche, dégageant ainsi l'extrémité

postérieure du lobe gauche, puis saisissant ce lobe on coupe le meso qui bride sa face inférieure.

Le lobe médian et le lobe gauche sont ainsi libérés, et l'on met en place une ligature en catgut prenant en bloc leurs pédicules ; enfin on sectionne le plus près possible de la ligature.

Avant de recoudre on saupoudre la cavité abdominale avec un antibiotique, afin d'éviter toute suppuration qui ne manquerait pas de retentir sur l'état général et le poids de l'animal. Puis la paroi est refermée en deux plans musculaire et cutané au fil de lin. Certains expérimentateurs ferment le plan cutané à l'aide d'agrafes jugeant cettre précaution indispensable pour éviter que les rats ne s'éviscèrent.

Enfin, il est, nous semble-t-il, utile de placer un pansement fait d'une compresse stérile maintenue en place par un morceau de sparadrap large faisant pratiquement le tour du corps de l'animal sans toutefois lui comprimer l'abdomen.

En général, avec un peu d'habitude, l'animal se réveille quelques minutes après son retour dans la cage, ce qui est un gage d'un bon dosage en anesthésique.

Quant à la mortalité per ou post-opératoire, elle est très faible, due surtout à :

- La syncope anesthésique, facilement évitable avec un peu d'entrainement et de précaution déjà mentionnés.
- Le pneumothorax par ouverture accidentelle du diaphragme.
- Le lâchage de la ligature du pédicule au moment de sa section entrainant une hémorragie,

- L'hémorragie incontrôlable par blessure de la veine cave.
- L'éviscération quand deux animaux placés dans la même cage s'entraident pour arracher pansements et points de suture.

TECHNIQUE D'APPRECIATION DE LA REGENERATION

Pour apprécier la régénération hépatique on peut utiliser différentes techniques qui ont chacune leurs partisans et leurs détracteurs ; l'une est basée sur l'appréciation de la multiplication des cellules qui constituent le tissu du foie régénérant, l'autre sur celle du poids du nouveau tissu élaboré.

I - METHODES MESURANT L'HYPERPLASIE CELLULAIRE

Ce sont celles qui ont été le plus souvent utilisées et un grand nombre de travaux publiés sur la régénération du foie a été basé sur l'étude des mitoses directement ou non :

. soit par le compte des noyaux et des cellules, (mais un grand nombre de noyaux, environ 40 %, n'appartient pas aux cellules parenchymateuses),

. soit par la mesure des prémitoses reposant sur le fait que l'ADN du noyau se dédouble et voit sa concentration s'élever immédiatement avant la mitose.

En dehors de la prémitose les taux d'ADN restent stables, et les molécules qui le constituent, quiescentes.

Trois techniques sont utilisables pour évaluer ce taux de l'ADN :

- La mesure de l'activité succino-déshydrogénasique qui est un bon reflet de la vie du noyau, puisqu'elle augmente parallèlement à la concentration en ADN nucléaire.

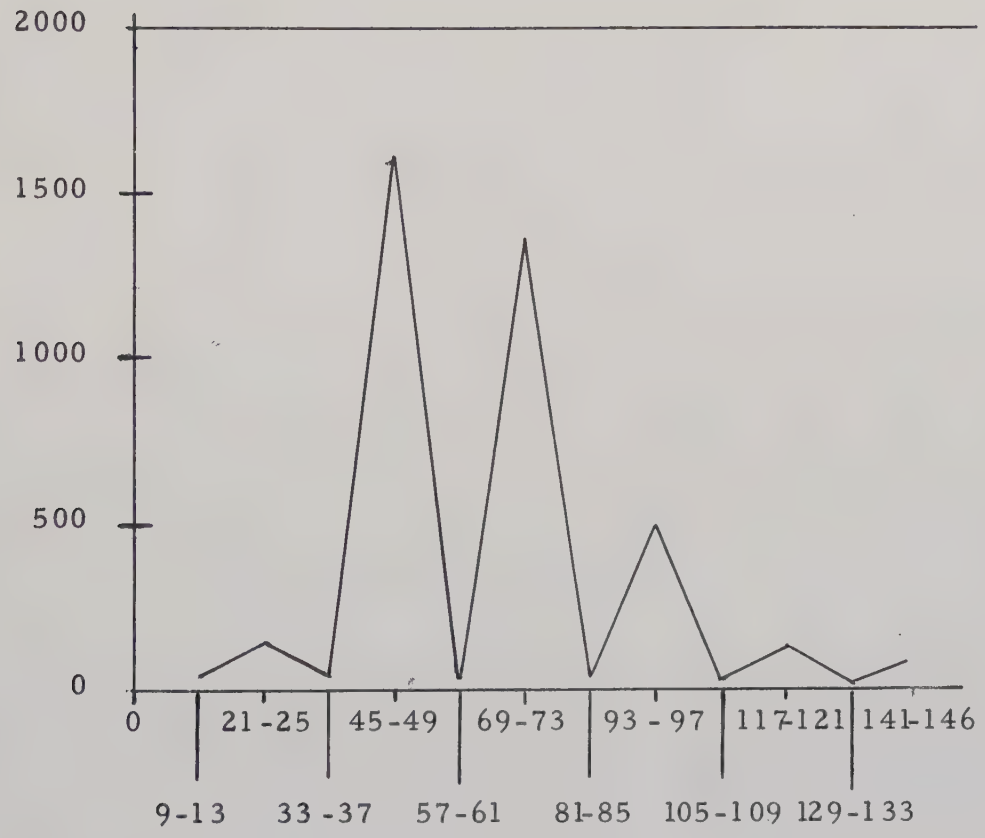
- Les méthodes de dosage chimique et spectrophotométrique de l'ADN nécessitant des techniques délicates.

- Et plus récemment, l'utilisation des auto-radiographies, avec l'acide orotique marqué au ^{14}C, ou le ^{32}P, ou la thymidine tritiée. Ces dernières méthodes ont, malgré leur élégance, leurs inconvénients ; en effet, elles nécessitent un laboratoire équipé sur le plan isotopique; de plus les traceurs radioactifs influent sur les résultats suivant la place qu'ils occupent dans la hiérarchie métabolique.

. Plus simplement par le compte des mitoses revenant à compter des figures caractéristiques d'une phase de la mitose pour une certaine unité de volume de parenchyme. Mais pour faciliter les comptages il y a intérêt à injecter au préalable de la Colchicine ; les mitoses se bloquent alors à la métaphase et, d'après BRUES (19), le nombre de mitoses bloquées en métaphase pendant un temps donné est égal au nombre de mitoses qui auraient débuté et se seraient terminées durant le même temps. Mais au demeurant si cette méthode est satisfaisante dans l'absolu, de nombreuses critiques peuvent lui être faites, car les travaux de JAFFE ont mis en évidence l'importance des variations nycthémérales à maximum matinal dans la fréquence des mitoses du foie normal.

De même d'autres facteurs peuvent influencer les index de mitoses comme: l'âge, l'état physiologique, la température ambiante, l'éclairement et les facteurs pré- et per-opératoires. De plus de nombreuses précautions d'ordre technique doivent être prises ; précautions inhérentes à l'histologie courante, comme la finesse des coupes et leurs orientations, car les erreurs peuvent provenir de la superposition de noyaux, d'une confusion entre cellules binucléées et cellules mononucléées divisées (de plus nous rappelons que, si les cellules autres que parenchymateuses ne constituent qu'environ 5 %

NOMBRE DE MITOSES POUR 100 CHAMPS MICROSCOPIQUES
(NOMBRE MOYEN : GROSSISSEMENT VOISIN DE 500)



Variations nycthémérales des index de mitoses sur le foie régénérant du rat mâle albinos souche Sragues-Dawley (D'après JAFFE). Animaux sous colchicine.

du poids du foie, elles représentent du fait de leur petite taille au moins 40 % des noyaux; ainsi les noyaux en division n'appartiennent pas tous aux hépatocytes, et on peut ajouter enfin que la chronologie de leurs mitoses est plus tardive, soit un retard de 24 heures par rapport à celles des hépatocytes).

Donc nous voyons que l'appréciation de la régénération hépatique en étudiant l'hyperplasie cellulaire nécessite de très grandes précautions, car il est indispensable de respecter scrupuleusement une trentaine de facteurs, en particulier en opérant dans des conditions rigoureusement constantes :aux mêmes heures et dans un intervalle de temps très court, pour tous les animaux d'un groupe et leurstémoins d'un groupe à l'autre. De plus la méthode des index des mitoses est à déconseiller si on n'opère pas avec des animaux homogènes en âge et en poids ; chaque détail apparemment insignifiant pouvant perturber les mitoses.

II - METHODES MESURANT L'HYPERTROPHIE DE LA MASSE CELLULAIRE OU METHODE PONDERALE

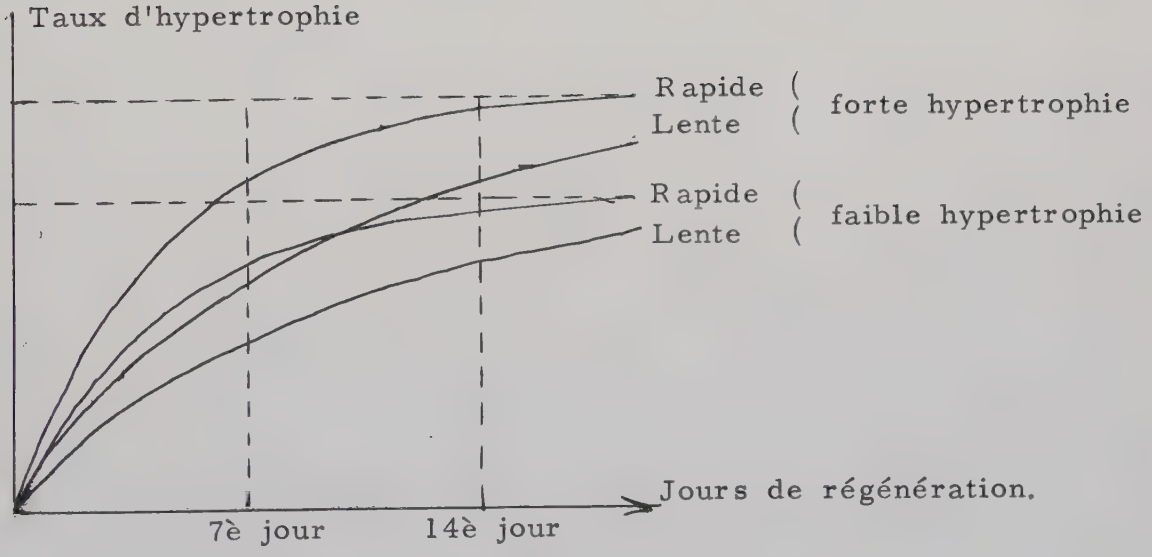
Cette deuxième technique utilise la mesure de la régénération pondérale mais il faut, pour que les résultats soient comparables d'un travail à l'autre, que les procédés de calcul soient identiques.

Cette méthode repose sur le fait qu'il ne saurait y avoir de régénération sans augmentation de poids du foie restant et offre de nombreux avantages comparés à ceux des index mitotiques, comme une moins grande variabilité et une possibilité d'un plus grand étalement

du temps d'observation.

Toute la difficulté réside dans l'établissement d'une formule suffisamment simple, permettant d'apprécier le taux de la régénération hépatique des animaux hépatectomisés partiellement par rapport aux animaux témoins.

Il semble à la lumière de tous ces arguments que la méthode pondérale est aujourd'hui la plus rigoureuse.



Courbe d'allure exponentielle (tirée de R. MOLIMARD) exprimant le taux d'hypertrophie compensatrice hépatique par rapport au temps (méthode pondérale).

III - METHODE PERSONNELLE

Ne voulant pas vérifier une expérimentation tentant de mesurer le plus exactement possible la régénération hépatique, expérimentation faite par les chercheurs qui lui ont parfois consacré une grande partie de leur vie, mais voulant surtout comparer la régénération et les modifications concomitants des lipides sanguins et hépatiques nous nous sommes contenté de peser le prélèvement A du foie frais lors de l'intervention, puis de peser lors du sacrifice des animaux, après au moins dix huit jours, le poids du foie P des animaux opérés. Le poids initial théorique Pt du foie en début d'expérience est connu grâce à des tables établies en fonction du poids de l'animal. Le poids Pr du tissu régénéré sera donné par la formule :

$$Pr = P - (Pt - A)$$

A cette technique personnelle adaptée à notre type d'expérience on pourra faire certaines critiques, en particulier que la mesure du poids du parenchyme hépatique se pratique sur le tissu frais seulement doucement exprimé de son sang à l'aide d'un papier filtre, et non après passage à l'étuve à 100°C pendant cinq jours pour la détermination du poids sec ; à cela nous objecterons que les dosages chimiques du foie sur tissu frais se sont révélés très reproductibles.

MODIFICATIONS INDUITES PAR L'HEPATECTOMIE

Nous avons vu précédemment que, quinze jours à trois semaines environ après l'ablation de 70 % du viscère, on remarquait un retour à la normale du poids de celui-ci. Mais il faut ici s'entendre sur les mots; en effet il ne s'agit pas d'une régénération vraie comme pour les vertébrés inférieurs et les invertébrés, chez qui on voit le remplacement d'un organe détruit au dépens d'un blastème de cellules indifférenciées. En effet le phénomène est souvent dénommé hypertrophie compensatrice ou régénératrice, en fait ce phénomène "d'histogénèse réparatrice" devrait être appelé hyperplasie régénératrice puisqu'il y a multiplication cellulaire, afin d'établir une différence avec les hypertrophies compensatrices vraies des organes bilatéraux après ablation ou maladie de leur symétrique.

I - MODIFICATIONS MACROSCOPIQUES

Comme nous l'avons vu précédemment l'hypertrophie compensatrice du lobe droit restant aboutit à un retour à la normale du poids hépatique total comparé à celui du foie théorique d'un animal de même âge non opéré, mais, si le volume et le poids sont récupérés, il n'en est pas de même de la forme de l'organe régénéré, laquelle ne reproduit pas l'original mais celle de la partie restante.

Ainsi le foie régénéré au quatorzième jour a conservé la forme générale du lobe droit. Il s'agit bien d'une hypertrophie compensatrice ou régénératrice (tout le parenchyme restant, en bloc, ayant participé au processus de régénération)et non d'un bourgeonnement de la tranche de section.

Le lendemain, et jusqu'au quatorzième jour après l'intervention, le foie apparaît grossièrement granuleux, de coloration jaune - roux. Cet aspect s'atténue peu à peu, enfin l'aspect et la coloration du foie au quatorzième jour sont sensiblement normaux. Cette coloration évoque la surcharge lipidique qui est constatée à l'histologie. De plus ce foie est devenu extrêmement friable, car le collagène est très en retard pour reconstituer la charpente du régénérat (69d), la prolifération des hépatocytes l'emportant sur celle de la trame conjonctive. Enfin les artères restantes s'hypertrophient et s'allongent, mais en aucun cas il ne se forme de nouveaux vaisseaux à l'intérieur du foie restant (40a).

II - MODIFICATIONS MICROSCOPIQUES

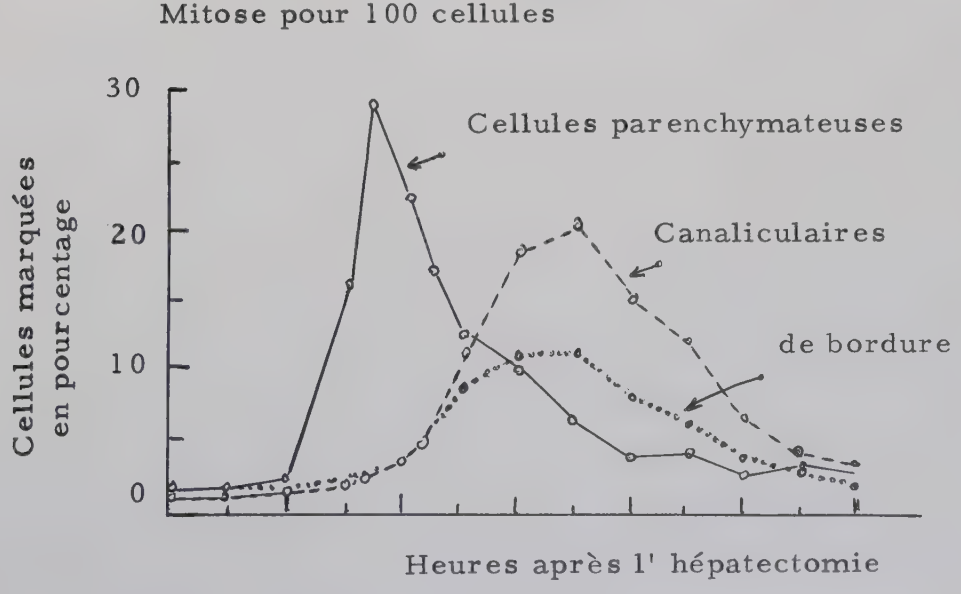
Dans le viscère régénérant qui double de volume en quarante huit heures apparaît une première manifestation de la régénération : la désintégration à la première heure des corps basophiles cytoplasmiques au sein des hépatocytes périphériques. Vers la troisième heure s'accumulent des vacuoles intra-cytoplasmiques contenant des graisses neutres, tandis que le glycogène s'épuise ; puis, après une latence de six heures environ, on note une augmentation du volume de la cellule et plus exactement de tous les constituants cellulaires, ainsi cellules, noyaux et nucléoles doublent de volume en 24 heures, pendant que les espaces extra-cellulaires diminuent d'autant pour n'être restaurés que bien plus tard. Les espaces vasculaires suivent encore plus lentement les variations des espaces extra-cellulaires.

Puis environ vingt-quatre à trente heures après l'intervention survient une véritable explosion de mitoses, par divisions mais aussi scission des cellules binucléées

que l'on trouve en abondance dans le foie de rat, la fréquence maxima de ces mitoses se situant aux environs de la trente sixième heure, mais ici nous rappelons la grande variabilité dans le nycthémère du rythme mitotique (JAFFE).

Cette multiplication cellulaire débute par les cellules parenchymateuses, initialement dans les espaces péri-portaux, le nombre des lobules restant identique, leur volume s'accroissant seulement ; aussi sur les coupes la fréquence des espacesportes et centrolobulaires s'en trouve-t-elle diminuée (1).

Ensuite avec un déca lage chronologique de douze heures (1) et à un degré un peu inférieur, le processus mitotique intéresse toutes les catégories cellulaires : comme les cellules du tissu mésenchymateux des canaux biliaires, les axes vasculaires (69), cette distorsion dans la multiplication des hépatocytes et des cellules non parenchymateuses suggérant la possibilité de plusieurs mécanismes régulateurs.



Phènomène de régénération hépatique exprimé en pourcentages cellulaires (reproduit d'après GRISHAM)

Ces constatations ont tout d'abord été faites grâce aux techniques de l'histologie classique et ont pu être confirmées grâce à une nouvelle méthode utilisant l'auto-radiographie isotopique, consistant en l'incorporation de la thymidine marquée par le tritium dans la synthèse de l'ADN (47). Ainsi, après hépatectomie partielle, les colorations à la méthyl pyronine montrent une augmentation péri-portale nette d'ARN cytoplasmique et nucléaire jusqu'à la sixième heure. A la douzième heure les cellules médio- et centro-lobulaires sont affectées, puis les péri-centro-lobulaires à la dix-huitième heure, avec diminution de la concentration du colorant à la périphérie. Le retour à la normale s'observe au septième jour. La totalité des lobules montre un marquage égal pendant soixante-douze heures ; les plus précoces sont péri-portaux, avec activité maxima au niveau des territoires périphériques des lobules pendant soixante quatre heures (75 % de l'activité) ; une deuxième vague à la quarante-huitième heure, marquant une deuxième population cellulaire, s'étend de la périphérie à la zone moyenne, respectant la zone interne. L'activité mitotique est parallèle à celle de la synthèse en ARN, sans qu'il y ait migration cellulaire le long des travées hépatocytaires ou par les sinusoïdes ; au bout de quarante-huit heures l'activité nucléaire est la même dans tout le lobule. Les mouvements observés sont simplement d'ordre passif : déplacement des cellules pour faire place aux cellules nouvellement créées, les cellules périphériques se divisant une ou même deux fois. La synthèse en ADN est essentiellement fonction pour les cellules régénérées des populations diploïdes et tétraploïdes.

L'étude au microscope électronique montre que les

corpuscules basophiles en voie de désintégration à la première heure sont des formations du réticulum endoplasmique (tubules et citernes attachées à des ribosomes) ; en phase de régénération ils constituent des rosettes ou polysomes en raison directe de l'importance de la synthèse intra-cellulaire des protéïnes. En trois ou quatre jours, toutes ces anomalies disparaissent après les mitoses. Les mitochondries apparaissent gonflées, sont moins nombreuses, ceci vers la sixième heure, tandis que les lysosomes contenant les enzymes s'activent en auto-phagosomes et que les micro-villosités disparaissent (20).

De même l'étude ultra-microscopique montre que, dans les premières heures après hépatectomie (de deux à dix heures), de nombreuses particules osmiophiles sont visibles dans les espaces de DISSE, entre les micro-villosités des cellules hépatiques ainsi que dans les vacuoles de pinocytose de ceux-ci ; ces lipides attestent un apport extra-cellulaire accru. Dans une seconde phase les lipides sont observés au sein même de la cellule, dans le réticulum endoplasmique et à des degrés plus variables dans l'ergastoplasme, enfin, à un degré moindre, dans l'appareil de GOLGI (4).

III - ETAT FONCTIONNEL DU FOIE REGENERANT

Les modifications apportées au milieu intérieur par l'hépatectomie sont mineures ; en effet nous avons vu précédemment qu'il y a mise en activité des zones du lobule habituellement au repos, ce qui compense dans l'immédiat la perte de substance, puis la régénérescence restitue au foie en quelques semaines sa valeur fonctionnelle. Tout au plus peut-on observer dans ces cas

une insuffisance hépatique modérée. En réalité elle ne se manifeste jamais cliniquement et sur le plan biologique; l'étude de l'élimination de la bromo-sulfo-phtaléïne (un des meilleurs tests de la valeur fonctionnelle hépatique) réalisée chez le chien après hépatectomie partielle (MALLET-GUY) n'a pas revélé d'anomalies significatives. Ainsi l'épuration de la BSP revient progressivement à la normale dans les mêmes délais que la masse de l'organe, soit trois semaines environ pour le rat.

De même WEINBREN et BILLING ont montré que la clearance de la bilirubine et du galactose était proportionnelle à la quantité de parenchyme hépatique.

Pour certains auteurs la fonction uréo-poïétique demeure intacte (CASSAN et DERACHE), pour d'autres l'uréo-génèse diminue pendant trois jours (BENOZIO).

La glycémie, la concentration en amino-acides libres de chaque type sont peu affectées (50).

Il existe une courte période d'augmentation de la bilirubinémie et du cholestérol plasmatique libre (33).

En revanche on observe dans le plasma une diminution du taux des protéïnes dès la vingt-quatrième heure, portant surtout sur la sérum - albumine, traduisant une diminution de la protido-génèse hépatique. Les gamma-globulines sont plus faiblement touchées, leur taux sanguin étant à nouveau normal au troisième jour. La concentration d'albumine rejoint les valeurs normales vers le quinzième jour (40).

Enfin il faut noter que le foie amputé d'une partie de son parenchyme est particulièrement sensible aux agressions toxiques, métaboliques ou infectieuses.

IV - MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES

Si l'hépatectomie partielle n'induit pas d'anomalies cliniques significatives, elle est suivie d'un certain nombre de modifications du métabolisme, car les cellules hépatiques interviennent de façon extrêmement importante dans la plupart des métabolismes intermédiaires :

- Celui des glucides, en particulier le stockage du glucose sanguin sous forme de glycogène et la libération de glucose dans le sang par glycogénolyse.
- Celui des lipides, en particulier par les synthèses de ceux-ci à partir de glucides ou de protéïnes, la synthèse du cholestérol, la transformation des lipides en lipoprotéïnes, forme sous laquelle les lipides circulent dans le plasma.
- Celui des protides, comme la synthèse des protéïnes du plasma : albumine, globuline, fibrinogène, prothrombine.
- De plus les cellules hépatiques élaborent les sels et les pigments biliaires et les sécrètent dans les voies biliaires.
- Enfin les cellules réticulaires bordantes interviennent dans la phagocytose des particules circulantes.
- La teneur en eau du tissu régénéré est variable suivant les auteurs, car ses variations sont difficiles à apprécier, en raison, d'une part de l'importance de l'infiltration, et d'autre part des protocoles techniques différents , comme

les régimes, les techniques de prélèvements et de mesure sur tissus délipidés ou non, et le moment où l'on fait la mesure. L'eau intra-cellulaire semble très peu varier ; par contre, selon HARKNESS, l'espace extra-vasculaire diminue de 20 % vingt-quatre heures après l'hépatectomie, et revient à la normale à la quarante huitième heure. L'espace sanguin, lui, diminue de moitié après quarante-huit heures et ne remonte que très lentement après soixante-dix heures.

Le glycogène présente des variations qui sont confirmées par tous les auteurs, sous la forme d'une disparition presque complète, brutale, immédiate, maxima à la dixième heure, l'activité fermentaire glycolytique augmentant instantanément après l'hépatectomie partielle. Ensuite se produit une reconstitution très lente et très progressive (130) (434) vers le quatorzième jour (102), par glucogénèse et néoglucogénèse sans que l'on sache leur part respective dans cette synthèse.

En microscopie électronique la présence constante de vésicules dans les aires glycogéniques fait penser que les enzymes liées au réticulum interviennent dans la glycogénèse et la glycogénolyse.

En fait tout se passe comme si l'organe retrouvait ses caractères embryonnaires glycolytiques pour les perdre progressivement au cours de la régénération, et on a pu montrer in vitro que des coupes prélevées dans les lobes restants après hépatectomie partielle chez le rat dégradaient activement le glucose en acide lactique, et transformaient une partie de ce glucose en acide gras, comme le fait le foie de l'embryon (AQUIST, 1951).

Quant à la synthèse protéïque, elle ne débute guère avant la douzième heure (104) montrant alors dans son accroissement l'allure exponentielle générale, son maximum se situant entre la douzième heure et la vingt-quatrième heure, tout comme celle de l'ADN ; c'est-à-dire qu'elle est calquée chronologiquement sur la division cellulaire. D'autres enzymes protéiques augmentent considérablement et rapidement comme la succinodéhydrase (68), la xanthine oxydase (48), la thymidilate - synthétase, la thymidinekinase, la catalase et surtout la phosphatase alcaline (129- 133- 43) qui augmente beaucoup dès la douzième heure, puis décroît et se normalise au troisième ou au quatrième jour. Cette augmentation de la phosphatase alcaline est d'interprétation incertaine ; ROSENTHAL pense qu'elle serait en rapport avec la diminution de l'activité excrétrice du foie, en effet il existe un aspect tortueux concomitant des canalicules biliaires.

Ainsi la plupart des enzymes suivent l'évolution des protéïnes, notamment la lipase qui, après s'être abaissée à la vingt-quatrième heure, s'élève de nouveau à la quarante-huitième heure pour se normaliser en quatre jours.

Enfin il faut noter que l'intense multiplication cellulaire s'accompagne sur le plan biochimique d'une augmentation des composés phosphorés et des enzymes correspondantes comme : l'AMP à la sixième heure (41), l'ARN à la douzième heure (57), l'ATP (110) maxima à la vingt-quatrième heure. Quant à l'ADN, nous l'avons vu, sa maxima se situe entre douze et vingt-quatre heures après l'intervention, mais, suivant les auteurs et les techniques de marquage utilisées, la zone de maxima varie entre la douzième et la trente sixième heure (88, 31, 71, 108, 84).

Il en est de même pour le glutathion et le coenzyme A (109), qui, lui, augmente trois jours après l'hépatectomie, atteint son maximum la quatrième jour et revient à la normale le huitième jour (101).

Mais le phénomène le plus caractéristique peut-être est l'augmentation des lipides qui reste de signification imprécise. Cette véritable stéatose hépatique de constitution rapide apparaît en quelques heures, et est à son maximum en vingt-quatre heures. Elle infiltre donc le foie au début de la régénération et avant toute mitose ; cette surcharge lipidique est essentiellement formée de triglycérides d'origine périphérique, car, un fait est certain, c'est qu'il ne peut s'agir d'une "dégénérescence graisseuse", en effet les cellules infiltrées vont montrer quelques heures plus tard une activité proliférative intense. Il ne s'agit pas, d'autre part, de "révélation" de graisses marquées par la rupture de cénapses lipido-protidiques, car cette stéatose n'est pas uniquement histologique, mais est parallèle à une augmentation des lipides totaux du foie (34).

BERMANN (13) pense qu'il s'agit d'un appel vers le foie des graisses de réserve. Quant à STONE (130) il y voit une déviation métabolique par transformation en lipides du glycogène hépatique.

SUTHERLAND a montré que la régénération elle-même n'est pas influencée par une stéatose hépatique expérimentale précédant l'intervention ; dans ce cas, on peut envisager qu'il ne s'agit pas d'un épiphénomène, mais d'une étape intermédiaire utile à la synthèse protéïque ; toutefois, on conçoit mal cependant que des globules graisseux, ne présentant qu'une surface restreinte incompatible avec les échanges intra-cellulaires et inter-corpusculaires, puissent participer à des processus métaboliques très actifs (109).

D'autres auteurs pensent que la déplétion en glycogène suivant l'agression traumatique chirurgicale entraîne un défaut du catabolisme des graisses, lesquelles s'accumulent dans la glande hépatique ; cependant il faut reconnaître que, si à la dixième heure la stéatose est maximale et le glycogène nul, les courbes de chacun des deux éléments ne sont pas concordantes par la suite ; en effet les graisses disparaissent plus vite que le glycogène ne se reconstitue.

On a comparé cette surcharge lipidique à une surcharge métabolique avec goulot d'étranglement au niveau du foie mis en état d'infériorité; elle pourrait être due aussi à une orientation de l'hépatocyte vers d'autres priorités que sont les synthèses nécessaires à la réparation de l'organe, c'est-à-dire les synthèses protéïques ; aussi le métabolisme lipidique, d'utilité très secondaire dans l'immédiat, cesserait quelque temps, pour reprendre dès que la masse hépatique aurait récupéré une valeur adaptée aux besoins fonctionnels, c'est-à-dire dès la fin de la phase de croissance rapide du régénérat (11a).

Quant à l'hypothèse du rôle des hormones surrénaliennes, dont la durée de vie augmenterait après amputation du foie, elle pourrait trouver confirmation dans l'existence des stéatoses induites par corticostéroïdes, mais il faut, là, séparer nettement l'action physiologique, l'action pharmacologique et toxique de l'hormone (11a).

Nous avons vu que cette stéatose est constituée principalement de triglycérides, mais d'autres lipides participent à cette infiltration massive ; LUDEWIG (9b), depuis 1939, signalait déjà l'importance de la fraction phospholipidique; LEVIN JOHNSON et ALBERT beaucoup plus récemment insistent sur la grande vitesse de

renouvellement des lécithines et des esters du cholestérol ; enfin, en 1970, GERSHBEIN et SINGH ont observé, selon l'âge des rats hépatectomisés partiellement, quelques différences dans la répartition des composants lipidiques au cours de la régénérescence hépatique : une modification assez constante en une augmentation de l'acide octadécénoïnique et une augmentation plus faible de l'acide octadécanoïnique ; les valeurs des acides héxadécanoïniques et octadécanoïniques étant en général diminuées si on les compare à celles des animaux témoins ; ces modifications de la composition des acides gras persistent cinq jours après hépatectomie.

Dernièrement a été faite l'étude de la biosynthèse des lipoprotéines par le foie isolé et perfusé (trois groupes ont été ainsi étudiés : foie de rats normaux, foie de rats laparotomisés, et foie de rats en cours de régénération vingt heures après une hépatectomie de 70%); la synthèse des lipoprotéines plasmatiques étant mesurée par incorporation de 14 C - leucine dans la partie protéique, de 3 H - oléate dans la partie lipidique des lipoprotéines au cours de la perfusion du foie, les expérimentations (20) ont montré clairement que le foie en régénération synthétise davantage de lipides que le foie normal. Il synthétise et secrète dans le plasma davantage de lipoprotéines de haute et basse densité.

CONCEPTIONS DE LA REGULATION DE LA REGENERESCENCE HEPATIQUE

La lecture des compte-rendus expérimentaux nous prouve que de nombreux facteurs induisent la régénérescence hépatique et la liste exhaustive des travaux et de leurs résultats en est difficile à dresser. En somme MOLIMARD constate que le foie régénère "quoique l'on fasse" avec constante et régularité et qu'il faut vraiment des traitements héroïques, extra-physiologiques, pour obtenir dans l'ensemble des effets mineurs.

De même, si la liste de ces prétendus activateurs est longue, la liste des substances inhibitrices ne l'est pas moins.

Tous les expérimentateurs sont maintenant arrivés à la notion d'homéostase hépatique. Aussi nous bornerons nous à citer les théories qui actuellement se sont dégagées à la lumière de toutes ces données expérimentales. En effet jusqu'ici aucune hypothèse concernant les mécanismes de la régénération hépatique n'a reçu de confirmation expérimentale totale ;

- Pour certains l'augmentation des mitoses dont dépend cette régénération est due à la libération de substances stimulantes, qui se développeraient à la suite d'une perte de substance hépatique. Les cellules hépatiques survivantes commenceraient à se diviser et à se multiplier sous l'effet de ce stimulus. Cette excitation à la croissance disparaîtrait quand la régénération serait complète.

- D'autres, au contraire, envisagent l'existence d'une influence inhibitrice dans le foie intact, celle-ci diminuant lorsqu'une partie du foie est détruite, le parenchyme restant pourrait alors reprendre sa croissance. Puis, dès que le volume originel du foie est plus ou moins atteint, l'action inhibitrice réapparaîtrait et le foie reviendrait exactement à son volume initial.

Ainsi le foie lésé, amputé, demande à ses cellules un travail inapproprié. Celles-ci, au travers des mitochondries et des microsomes excités dans leur organisation ou leur structure par l'agression, vont informer le noyau ; celui-ci est alors mis dans l'alternative : mourir ou se diviser.

I - THEORIE CELLULAIRE

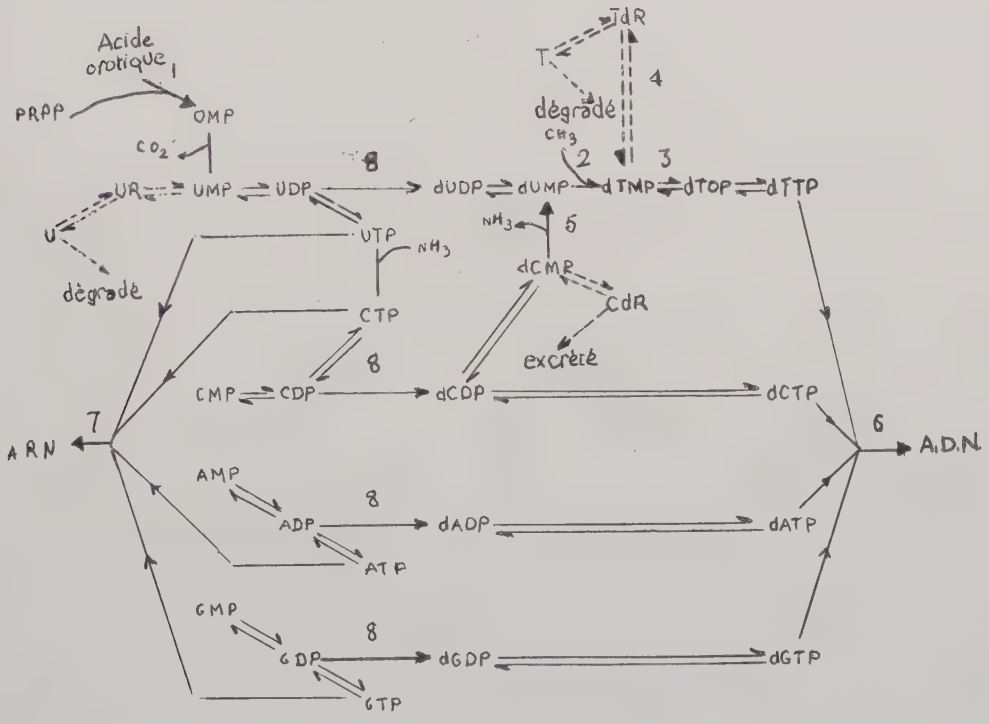
A. - L'homéostase enzymatique de l'ADN :

L'acide désoxyribonucléique (ADN) chromosomique contient le "message génétique" pour le déterminisme de la structure moléculaire des protéines, macromolécules formées au niveau du protoplasme par l'assemblage de vingt variétés d'amino-acides.

L'ADN est formé par l'union de quatre désoxyribonucléosides triphosphates. Chaque désoxyribonucléoside triphosphate est formé à partir de désoxyribonucléoside diphosphate. Cette réaction demande des ions Mg, de l'adénosine triphosphate (ATP) et de l'acide lipoïque. Or, deux de ces réactions, la transformation de la cytosine et de la guanine ribonucléoside diphosphate (C.D.P. et G.D.P.) en cytosine et en guanine désoxyribonucléoside diphosphate (d CDP et d GDP), sont inhibées par l'adénine désoxyribonucléoside triphosphate (d ATP) ou le guanine désoxyribonucléoside triphosphate (d GTP) ou le cytosine désoxyribonucléoside triphosphate (d CTP), de

Schéma-résumé de la synthèse des acides nucléiques avec les principales voies de passages d'un composé à l'autre.

(tiré de N.L.R. BUCHER)



Les flèches discontinues représentent des voies de secours ; les flèches en traits épais indiquent les étapes les plus intéressées par la régénération et ceci, grâce aux enzymes d'anabolisme :

Abréviations :

1 = OMP = orotidylate-pyrophosphorylase

2 = d TMP - synthètase

3 = d TMP - kinase

4 = TdR - kinase

5 = d CMP - déaminase

6 = ADN - polymérase

7 = ARN - polymérase

8 = ribonucléotide - réductase.

Sucres : ribose = R ; desoxyribose = dR ; phosphoribozyphosphate = PRPP.

sorte que la formation des désoxyribonucléosides triphosphates inhiberait en même temps la formation des précurseurs, les nucléotides diphosphates.

La transformation des dérivés de l'uracile (u) en dérivés thymidine est particulièrement intéressante, car dans cette réaction le désoxy-uracile-nucléoside monophosphate (d UMP) est transformé en désoxythymine-nucléoside monophosphate (d TMP) par une thymidilate-synthétase. Ces transformations demandent à côté du Mg, et de l'adénosine triphosphate (ATP), du N-hydroxy-méthyltétrafolate (citrovorum factor) qui sert de donneur de méthyl.

Cette réaction de méthylation prend une valeur particulière car on sait que c'est, là, une des différences essentielles de la synthèse de l'ADN et de l'ARN, celui-ci ne comportant que de l'uracile. L'activité de la thymidine kinase, enzyme extrêmement labile mais stabilisée par le désoxythymidine monophosphate (d TMP) ou la thymidine, commence par augmenter considérablement dans le foie en régénération, en même temps et parallèlement à la synthèse de l'ADN.

La synthèse de l'ADN peut être bloquée par injection de 5-fluoro-uracile, un inhibiteur de la thymidilate-synthétase, mais l'injection de thymidine peut shunter la réaction et permettre la synthèse de l'ADN. L'augmentation de l'activité de la kinase est un témoin de la réaction, ceci impliquant une augmentation de la concentration en désoxythymidine monophosphate (d TMP).

Aussi d'après HIATT et BOJARSKI (74), la thymidilate kinase serait donc l'enzyme régulateur de la synthèse de l'ADN. Dans le foie normal elle serait constamment synthétisée et détruite, mais au cours de la régénération, l'enzyme serait "tirée" vers la synthèse de l'ADN.

L'ADN est localisé au noyau cellulaire, la synthèse protéique s'effectue dans le protoplasme au niveau des ribosomes. Le message génétique inscrit dans les codons de l'ADN doit donc être transporté. Ce transport est réalisé par les molécules d'acide ribonucléique (ARN). L'ARN de l'hépatocyte est dans sa quasi totalité dans le noyau, à part une infime fraction mitochondriale ; 5 à 10% vont rester dans le noyau, d'autres fractions sont des précurseurs de l'ARN cytoplasmique. Comme pour l'ADN, l'ARN exige quatre phosphates de ribonucléoside : l'adénosine triphosphate, l'uridine triphosphate, la cytidine triphosphate, la guanosine triphosphate et une ARN - polymérase. Pour BUCHER (20), ces ribonucléotides jouent dans l'hépatocyte un rôle métabolique vis à vis des hydrates de carbone et des lipides, et un rôle régénératif intense. L'orotidylate pyrophosphorylase (OMP), elle semble être l'enzyme la plus précoce dans l'activité régénératrice ; elle intervient dans la formation des nucléotides cytosine et uracile. Ici l'influence de l'acide orotique semble d'après elle déterminante. Les gains en ARN dans la régénération hépatique ne sont nets qu'après 9 à 12 heures , tant au niveau du noyau qu'au niveau de la masse microsomale, ces microsomes étant chargés d'incorporer les acides aminés dans les protéines. Et il semblerait que la régénération cellulaire hépatique soit basée sur le principe de la brusque suppression d'un inhibiteur d'anabolisme situé dans les membranes microsomales. L'actinomycine D peut agir comme répresseur de cet anabolisme en interférant avec la polymérase ARN, en maintenant "une dépression". De plus BUCHER remarque que le temps de demi vie augmente pour certaines diastases au cours de la régénération, comme celle de la thymidine kinase.

En résumé, les tenants de cette théorie de l'homéostase enzymatique pensent que la génèse de l'ADN est vraisemblablement précédée, pendant quelques heures, d'altérations protéiniques et de l'ARN ; et suivant la conception moderne du génome parental à l'origine de la duplication prémitotique au sein du chromosome, ils émettent l'hypothèse que la partie inactive de l'ADN est probablement "réprimée" par action de répresseurs. La partie active, qui sert à la duplication, est "transcrite" sous forme "d'information" à partir d'ADN non réprimé pour aboutir à un ARN, qui peut être messager, ribosomal ou de transfert. Le répresseur agissant en bloquant l'information.

B. - Autres facteurs cellulaires :

Ceux-ci ont été étudiés lors de l'administration de broyats ou d'extraits de foie à des rats hépatectomisés partiellement, dans l'espoir de modifier l'hypertrophie compensatrice. Ainsi SAETREN (124) en 1956, obtint une freination, comme MOLIMARD (102) un peu plus tard. De même FREED et SOROT ont remarqué l'action inhibitrice des extraits de foie sur les mitoses des cellules en culture. Par contre d'autres expériences comme celles de FRANCK, BREUHAUS, MAC JUNKIN et HERBERT vers 1930 (56 et 94), puis celles de MARSHAK et WALKER en 1946 (106), celles de WILSON et LEDUC (168) en 1947, et celles de FORMIJNE en 1955 (53) contredisent ces faits, mais il est vrai que leurs protocoles sont parfois très différents.

LOEPER, lui, se basant sur le rôle favorable des composés phosphorés comme l'AMP (93 et 94) expérimentalement et cliniquement, a étudié l'action de broyats de

foie en réparation hépatopoiétique (89 - 92) chez le rat ayant subi une hépatectomie partielle.

En effet la réaction hépatopoiétique entraine une augmentation de la teneur du foie en composés phosphorés (AMP, ATP, ARN, ADN), en enzymes correspondantes et en glutathion comme l'ont montré les travaux de FRAYSSINET (57) et DECLOITRE (41).

Cet auteur remarque, après expérimentation, que l'injection de broyats de foie de rat en réaction hépatopoiétique provoque chez le rat hépatectomisé une stimulation de la régénération hépatique, l'augmentation pondérale hépatique ayant pratiquement doublé chez les animaux ainsi traités par rapport aux animaux témoins. Ainsi LOEPER conclut-il à l'existence dans le foie en réparation de facteurs de stimulation directe de la régénération, pensant que la différence entre ses résultats et ceux de MOLIMARD peut tenir au fait qu'il utilise dans son cas du foie en réaction hépatopoiétique.

Plus récemment BALAZS, MAGYAR, et RICHTER ont fait des constatations analogues sur le foie en réparation hépatopoiétique après tétrachlorure de carbone (10b).

II - THEORIE VASCULAIRE

Elle attribue une influence aux facteurs circulatoires ; elle est basée sur l'hypothèse que, si le débit de la circulation porte demeure inchangé après hépatectomie partielle, celle-ci doit s'élever dans les lobes restants.

C'est MANN qui a, dans une revue générale en 1944, particulièrement mis l'accent sur l'importance de la vascularisation hépatique dans le déterminisme de la régénération. Pour lui l'hypertrophie compensatrice du foie après hépatectomie partielle serait due à l'augmentation du débit du sang portal. En effet le tissu

résiduel reçoit en plus la partie du sang portal qui était préalablement destinée aux lobes excisés. Ainsi l'hépatectomie des deux tiers doit logiquement amener une multiplication par trois du flux sanguin traversant le lobe restant. Cette super-nutrition, associée à l'arrivée triplée de substances à métaboliser, constituerait, selon sa théorie, le stimulus de la régénération.

ROUS et LARRIMORE (132) avaient déjà montré que la ligature d'une branche de la veine porte chez le lapin entraîne une atrophie du lobe intéressé et une hypertrophie des autres lobes. BINET, ROUVILLOIS et BARGETON (14b) ont remarqué aussi ce phénomène et signalent de plus que l'hypertrophie est d'autant plus importante qu'un fragment plus important de foie a été exclu. LIEBERMANN et SHORT, en pratiquant une ligature totale d'une branche de la veine porte, provoquent une atrophie lobaire et une hypertrophie du parenchyme restant, tandis qu'une ligature supprimant 70% de l'apport augmente les synthèses des acides nucléiques, et, chose curieuse la synthèse de l'ARN pour une ligature de 2 minutes, et celle de l'ADN pour une ligature de 10 minutes.

Dans le même sens, GRINDLAY et BOLLMANN ont noté que, si à l'hépatectomie partielle on combine une sténose portale ou une dérivation porto-cave, la régénérescence était beaucoup moins importante. MANNIX (99) a observé aussi une inhibition de la régénération hépatique après anastomose porto-cave, et pense que cet effet est dû à la suppression complète de l'apport sanguin portal. Pour STEPHENSON (149), encore, la ligature partielle de la veine porte diminue la régénération.

Comme nous l'avons vu précédemment dans l'exposé sur la technique de l'hépatectomie partielle, si on pratique une fistule d'Eck chez le chien, on diminue ou prévient la régénération (98b). Cette intervention rend le

foie pâle, jaunâtre ; il existe alors une atrophie centro-lobulaire et une infiltration graisseuse, et dans ces conditions il n'y a pas de régénération partielle pour FISHBACK (51b). Le même phénomène est obtenu par ligature de l'artère hépatique commune pour MALLET-GUY, KARN et VARS (86).

Après splénectomie, certains expérimentateurs ont remarqué une baisse du degré de l'hypertrophie hépatique de régénération ; en effet, dans ces conditions, le sang portal est diminué de l'apport splénique, mais d'autres auteurs comme IONESCU et CRACIUM (81) ont obtenu l'effet inverse.

Au contraire, l'augmentation du débit portal, par implantation de l'artère hépatique dans la veine porte, augmente considérablement l'hypertrophie des lobes restants pour MALLET-GUY (90). Ainsi GOFFI et GONCALVES retrouvent une augmentation de la teneur hépatique en acides gras totaux après anastomose porto-cave termino-terminale, la combinaison d'un shunt aorto-portal empêchant ce phénomène. De même FISHER (52) a obtenu une régénération plus intense en associant une artérialisation du sang porte à l'hépatectomie partielle.

Donc, à l'énumération de toutes ces expériences d'anastomoses vasculaires, artérielles et veineuses, sur le tronc porte, il semble que l'apport de sang portal ait une importance capitale dans la régénération, SHILD (32) ayant montré de plus que le remplacement de l'apport sanguin portal par un apport de sang cave ne modifiait pas la régénération. SCHALM confirme ceci en observant que l'anastomose porto-cave diminue le processus de régénération de 50%.

Enfin, lors de la transplantation hépatique hétérotopique, l'hypothèse donnant au sang portal, encore,

toute son importance, est confirmée par les expériences de transplantation privant le foie propre de l'animal en sang portal au profit du transplant ; en effet, dans ces conditions, le transplant garde un volume normal tandis que celui de l'hôte s'atrophie.

Mais, actuellement, cette théorie du"flux sanguin" est très controversée, ainsi que les expériences qui ont conduit à son élaboration. Cette hypothèse, séduisante par sa simplicité, est en particulier sérieusement ébranlée par le travail de BARONE (7). Cet auteur, étudiant le débit liquidien qui pouvait traverser le foie normal et un foie en régénération, a montré que, loin d'augmenter le débit sanguin par unité de poids de parenchyme hépatique, l'hépatectomie partielle le réduisait de moitié. De même, THOMSON et CLARCK ont réexaminé le problème, et remarqué que la ligature de la veine post-cave chez le poulet, et la réalisation chez le chien d'une fistule d'Eck renversée qui augmente donc le débit sanguin hépatique, ne provoque pas, comme on pouvait s'y attendre, une augmentation considérable des index mitotiques par rapport aux animaux témoins ayant subi seulement une hépatectomie partielle (155). Ces mêmes auteurs, plus récemment, associés à FRAENKEL (38), ont montré que l'artérialisation de la veine porte par anastomose de l'artère splénique à la veine porte, avec interposition d'un greffon veineux homologue entre aorte et veine porte, n'a pu produire de changement dans le taux des divisions cellulaires du foie intact de chien ; l'accélération de la vitesse et du débit de perfusion, n'entrainant aucune amélioration dans le processus de régénération hépatique, semble ne pas intervenir. Et, d'après ces auteurs, ceci confirme d'autres expériences mettant en valeur l'importance des facteurs humoraux.

Enfin, pour terminer et introduire le chapître qui suit, nous dirons, comme SIGEL, BALDIA, DUNN et MENDUKE (1[illegible]), que l'accroissement de l'afflux sanguin n'est plus considéré comme nécessaire à l'induction d'une régénération hépatique ; ainsi d'après ces auteurs la théorie vasculaire a tendance à être abandonnée au profit de la théorie humorale, celle-ci ayant été entrevue par les expériences en circulation croisée de CHRISTENSEN et JACOBSEN dès 1949. Eux-mêmes ont proposé une technique originale consistant à faire un auto-transplant de 5 à 10% du foie sur un pédicule intestinal qui ne tarde pas à s'atrophier ; puis, dans un deuxième temps, la portion non transplantée du foie est partiellement hépatectomisée (71%), ou encore une fistule d'Eck est montée en termino-terminale, ou les deux à la fois. La synthèse de l'ADN étant étudiée après administration intra-veineuse de thymidine tritiée, suivie d'auto-radiographie et de comptage, on note une accentuation nette de la synthèse de l'ADN après hépatectomie partielle, aussi bien sur le greffon auto-transplanté que sur le foie restant. Après fistule d'Eck l'accentuation est par contre minime. Quant à la combinaison de l'exérèse et de la fistule d'Eck, elle donne un résultat particulièrement net, la fistule d'Eck toute seule n'apportant comparativement rien de semblable. Au total, donc, ces expérimentateurs pensent que le facteur humoral semble l'emporter sur le facteur vasculaire.

III - THEORIE HUMORALE

En faveur de la théorie humorale nous citerons la théorie du "moule" de WEISS.

Un mécanisme général commun à tous les types

de régénération peut être envisagé :

Les cellules d'un type donné élaborent des composés pairs de configuration spatiale complémentaire (comme le schéma antigène, anticorps). Un des composés est une sorte de catalyseur intra-cellulaire : le moule ; l'autre est une copie complémentaire, libérée en permanence à partir de cellulesdans le sang et rapidement catabolisée.

L'ablation d'une partie d'un organe diminue la quantité des copies, si bien que les moules prédominent un certain temps et que la croissance continue jusqu'à ce que l'équilibre soit rétabli.

A l'inverse, l'addition d'une fraction quelconque au système inhibe la croissance jusqu'à ce qu'une certaine proportion de cellules meurt ; auquel cas, les moules seront libérés et une poussée de croissance s'en suivra.

Il est clair que les notions sur la régénération hépatique s'accordent bien avec la théorie de WEISS et que toute substance inhibitrice est assimilable à la copie du moule.

La théorie humorale s'appuie aussi sur de nombreux travaux :

- Ceux de BUCHER (20) qui ont établi que l'hépatectomie partielle chez un parabionte déterminait une augmentation du nombre des mitoses dans le foie de son partenaire, mais d'autres travaux, plus récents, de ROGERS ont établi que les modifications métaboliques créées chez un rat en parabionte avec un rat hépatectomisé partiellement n'étaient pas significatives, en raison essentiellement des conditions techniques.

- Ceux de GLINOS et GEY (65) qui ont montré que le sérum de rat normal freinait la culture de foie

de rat, par rapport à la croissance que l'on peut observer en présence de sérum de rat hépatectomisé. La dilution du sérum normal favorise la pousse de la culture, ce qui est en faveur de la présence d'un inhibiteur dans le sérum ; de plus ils ont vu que la plasmaphérèse déterminait chez l'animal entier une poussée de mitose hépatique, comparable à celle que l'on peut observer au cours de la régénération. Enfin, des perfusions de plasma, et notamment d'albumine, peuvent inhiber la régénération.

SMYTHE (145), de même, trouve que le sérum d'un animal hépatectomisé a le pouvoir de favoriser les mitoses hépatiques chez le rat normal ou hépatectomisé.

VIGLIONE et MASENTI, après une saignée unique, constate une augmentation du diamètre des noyaux cellulaires hépatiques (169).

Aussi ces auteurs suggèrent-ils, à la suite de leurs expériences, qu'un feed back humoral pourrait être à l'origine du contrôle de la régénération. De plus GLINOS (65), ayant constaté que la régénération était à peu près inversement proportionnelle au taux de l'albumine plasmatique, émettait l'hypothèse que le taux d'albumine pouvait exercer un effet freinateur, et serait l'effecteur d'un éventuel mécanisme de feed back négatif.

Contre cette conception on peut objecter que les variations du taux de l'albumine sont postérieures aux modifications hépatiques, en effet la synthèse protéique dans le foie débute bien avant que le taux d'albumine sanguine ait baissé.

De plus la dilution du sérum dilue forcément bien d'autres constituants que l'albumine (109).

Pour HEMINGWAY les protéines sériques ne joueraient un rôle dans la régénération que comme véhicules des hormones corticostéroïdes, qui auraient seules une action inhibitrice (74).

Les expériences de circulation croisée entre rats normaux et hépatectomisés montrent que l'ADN marqué s'élève chez le partenaire normal, mais elles ne sont pas toutes concluantes, les sédatifs administrés à hautes doses pouvant abolir la réponse chez l'animal hépatectomisé.

Dans le même sens, avec la méthode dite des "transfusions échangées", deux auteurs, GRISHAN et LEONG, opérant à l'aide de cette technique sur des animaux normaux et hépatectomisés offrant toutes les combinaisons possibles, ont remarqué une diminution de l'incorporation de l'ADN marqué dans le cas d'une transfusion dans le sens des rats normaux vers les rats hépatectomisés, deux transfusions dans le même sens caractérisent encore davantage cette action. D'où l'idée d'un facteur sanguin normal dont le taux diminuerait rapidement après hépatectomie et dont l'action serait inhibitrice.

Les expériences d'auto-greffes hépatiques sous-cutanées, les implants étant libérés de toute connexion portale, chez des animaux hépatectomisés, montrent, d'une part une stimulation des synthèses de l'ADN à l'intérieur des greffons, et d'autre part un plus grand marquage des hépatocytes dans les aires périportales, par où arrive, dans ce cas, le sang artériel ; ce qui indique que le facteur humoral agit sur les premières cellules qui se présentent à lui. On majore cette incorporation d'ADN et les mitoses si on procède à la résection des lobes restants.

Enfin il faut remarquer que les efforts entrepris pour mettre en évidence ce facteur humoral se sont soldés jusqu'à ces jours par un échec.

L'idée qu'il pouvait s'agir d'une protéine ou d'un polypeptide a conduit certains expérimentateurs à

essayer de neutraliser ce facteur par un ou des anticorps spécifiques, mais cette manipulation a abouti à un échec. De même SAETREN (124) n'a pas eu plus de succès en voulant faire passer ce facteur inhibiteur à travers une membrane de dialyse.

Après l'énumération des travaux tentant de confirmer la théorie humorale du fait de l'existence d'un facteur, ou plutôt de plusieurs facteurs car il existe un décalage chronologique dans la réponse des différents types de cellules hépatiques, on notera qu'il peut y avoir confusion entre les facteurs inhibiteurs plasmatiques, dont la levée favoriserait la réparation parenchymateuse, et les facteurs de stimulation directe de la régénération contenus dans la cellule hépatique elle-même.

RAPPEL DE L'HYPOTHESE DE TRAVAIL

Nous avons vu, lors de la rétrospective non exhaustive des différentes théories invoquées pour expliquer la régénération hépatique après une agression ne respectant pas son intégrité, que ce "facteur" inhibiteur normal, dont la levée par hépatectomie partielle favoriserait la régénération, pourrait être l'albumine plasmatique pour GLINOS, les corticostéroides pour HEMINGWAY. MOLIMARD, lui, donne une importance plus grande aux lipides dans la régénération (cholestérol, triglycérides, phospholipides).

Notre expérimentation tentera de confirmer cette hypothèse de MOLIMARD. Rappelons que celui-ci après son expérimentation animale consistant en l'injection d'un extrait acétono-soluble de broyat de foie riche en phospholipides, et montrant le freinage important de la régénération chez les animaux traités et hépatectomisés partiellement par rapport aux animaux seulement hépatectomisés partiellement, suppose que ce sont aux phospholipides que l'extrait doit son action.

Naturellement, il émet cette hypothèse avec quelques hésitations, arguant que son extrait peut contenir un assez grand nombre de substances assez mal connues, mais que les phospholipides représentent les seuls composés dont la présence dans cet extrait soit certaine.

Pour étayer son hypothèse il remarque que les phospholipides sont des substances encore assez mal connues, qui portent, dans une molécule relativement petite et mobile, de grandes propriétés réactives, et que ces phospholipides font partie de la structure

interne de la cellule. Les microsomes du cytoplasme en contiennent la plus grande partie. De plus, comme nous l'avons précédemment, l'apparition rapide de la stéatose, dans les premières heures de la régénération, peut constituer un argument indirect en faveur de l'intervention des phospholipides dans les processus de régénération.

De plus JARDETZKI (84) a montré que, lors de la régénération du foie après hépatectomie partielle, l'incorporation du phosphore 32 dans les phospholipides précédait l'incorporation dans l'ADN. MOYSON (105), à l'aide d'études auto-radiographiques, a montré que l'activité de synthèse dans la régénération était plus importante dans le cytoplasme que dans le noyau, à l'inverse de ce qui se passe dans la cellule quiescente d'un foie normal. Et LEVIN (90), dans des expériences sur le rat après hépatectomie partielle a montré que l'accroissement de la phosphorylation de la lécithine se produisait à la pré-prophase.

Tous ces travaux suggèrent l'idée d'un facteur inhibiteur, véhiculé par le plasma, qui agirait par un mécanisme de feed back négatif, sa diminution levant l'inhibition. Ainsi, pour le cas qui nous intéresse ici, une certaine proportion de phospholipides pourrait être libérée dans l'organisme, en relation avec la masse de parenchyme détruit. Elle déterminerait la production de substances inhibitrices ; celles-ci pourraient d'ailleurs acquérir leur spécificité par la seule fixation d'un phospholipide dans leurs molécules, sous forme par exemple de lipoprotéines. Elles seraient capables, peut-être à la manière d'un anti-métabolique, de bloquer spécifiquement une étape nécessaire à la synthèse tissulaire. Ainsi toute baisse de la quantité de parenchyme hépatique entrainerait une baisse de l'in-

hibition et une croissance. Toute augmentation artificielle de la synthèse des phospholipides amerait ne un freinage de la régénération en diminuant par ailleurs quelque peu la stéatose initiale.

APPORT PERSONNEL

Après ce long préambule consacré aux connaissances actuelles sur la régénérescence hépatique après hépatectomie partielle, et où nous avons cité les travaux ou réflexions des différents expérimentateurs, nous arrivons maintenant à notre propre expérience basée, comme nous venons de la dire, sur l'hypothèse de l'intervention d'un "feed back" négatif constitué par la variation du taux des lipides. Cette hypothèse a été empruntée à MOLIMARD, sur les conseils de Monsieur LOEPER qui a bien voulu nous guider dans l'accomplissement de ce travail.

I - PROTOCOLE GENERAL

Nous utilisons les rats mâles de souche Wistar, nourris "ad libitum" par un apport semi-synthétique, constitué de :

24%	de	protéines,
4,5%	de	lipides,
6,5%	de	substances cellulosiques,
9,%	de	sels minéraux,
56%	de	glucides.

Ces rats étant élevés deux par deux dans des cages séparées à la température de 15° à 20°.

Dans un premier temps ils subissent, après la pesée, une hépatectomie partielle selon la technique exposée dans le préambule, la prise d'essai variant avec le poids de l'animal.

Ce fragment de foie prélevé est pesé immédiatement après avoir été essoré délicatement de son sang sur un papier filtre. Une partie de celui-ci est destinée à l'étude histologique après fixation, l'autre à l'étude chimique.

Après intervention les animaux sont remis dans leurs cages respectives suivant leur taille.

Dans un deuxième temps, au bout de 25 à 30 jours, les animaux sont sacrifiés, après anesthésie à minima à l'aide d'une bouffée d'éther, par décapitation. Alors le foie est recueilli comme précédemment, mais dans sa totalité, pesé, et des fragments sont prélevés pour étude histologique et chimique comparative. De même pour la plupart d'entre-eux le sang est recueilli pour l'étude chimique du sérum, afin de comparer les chiffres obtenus avec le taux des lipides sanguinsd'animaux témoins.

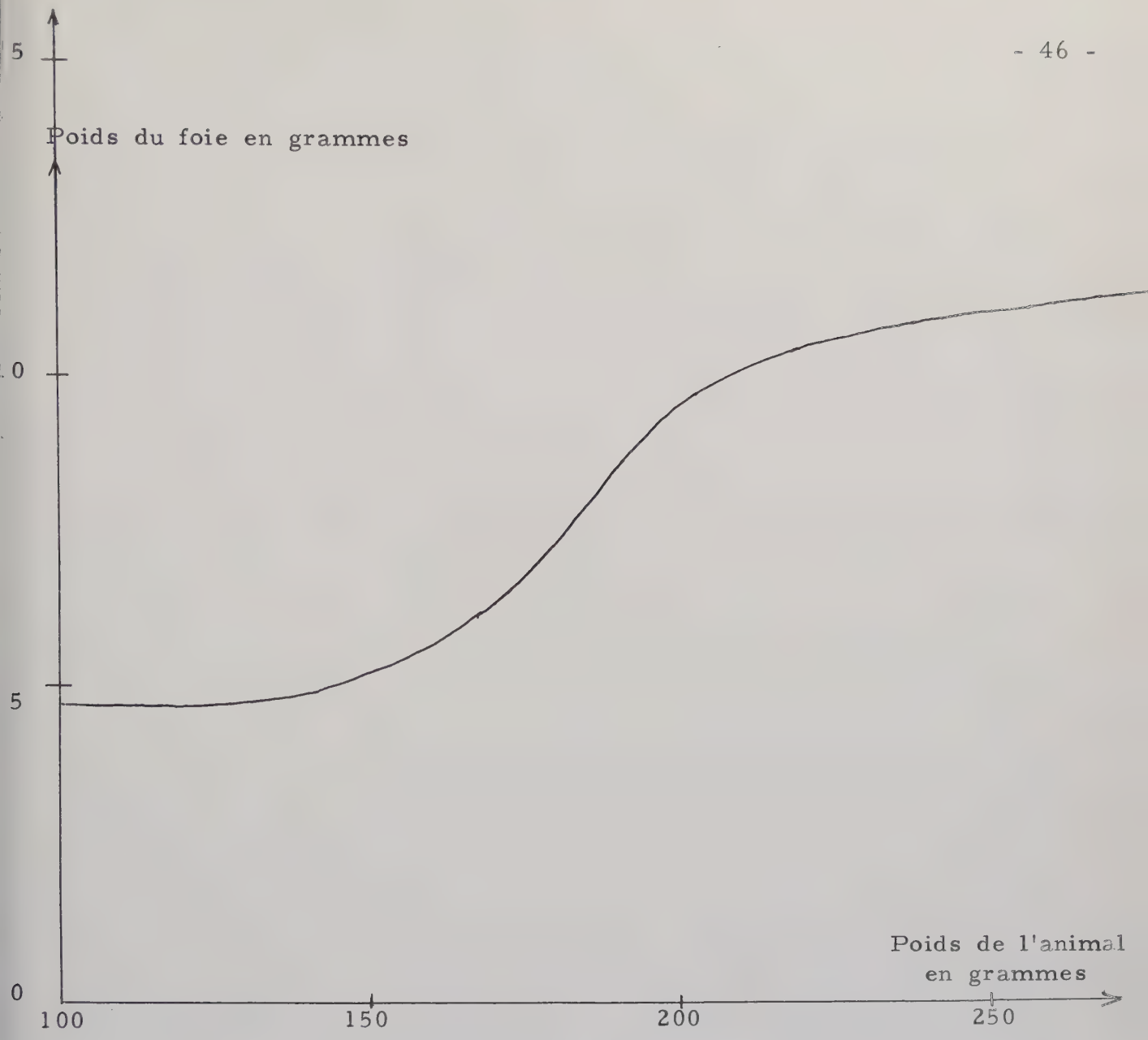
La masse du tissu hépatique régénéré est calculée à partir du poids théorique du foie au départ de l'expérimentation, poids théorique établi d'après une courbe "témoin" en fonction du poids de l'animal.

Les coupes histologiques faites sur le foie utilisent trois procédés de coloration :

- La coloration classique à l'hémalun éosine qui permet de bien distinguer les cellules et leurs noyaux.

- La coloration au carmin de BEST pour apprécier les teneurs en glycogène, celui-ci apparaissant sous la forme de gros grains rouges très bien visibles.

- La coloration au vert de méthyl - pyronine, assez délicate, qui permet de déceler les acides ribo-nucléiques qui se colorent en rouge et les



Courbe permettant de calculer le poids théorique du foie des rats selon leur poids total, établie à l'aide d'animaux témoins.

acides désoxyribo-nucléiques qui se colorent en vert.

Les dosages sur le sérum comportent l'étude :

- des lipides totaux, dosés par la méthode gravimétrique de DELSAL ; les protéines sont précipitées par le mélange méthylal-méthanol en même temps que les lipides sont extraits par ce même mélange; l'extrait lipidique est purifié par le méthylal pur, évaporé, séché et pesé.
- du cholestérol dosé par la méthode de DELSAL comme précédemment ; le cholestérol extrait est repris par du chloroforme et coloré selon la méthode colorimétrique de LIEBERMANN par un mélange anhydride acétique - acide sulfurique.
- des triglycérides dosés par la méthode colorimétrique de VAN HANDEL et ZILVERSMITT ; les triglycérides sont extraits par le chloroforme en présence de zéolite qui absorbe les phospholipides et sont ensuite saponifiés par la potasse alcoolique qui libère les acides gras et le glycérol ; ce glycérol est oxydé par l'acide périodique en formol, et le formol dosé colorimétriquement par l'acide chromotropique, qui donne avec lui une coloration violacée. Le dosage colorimétrique est délicat et doit s'opérer dans une pièce exempte de toute vapeur étrangère (formol, toluène, méthylal).
- des phospholipides dosés en partir de l'extrait lipidique que l'on a minéralisé, et que l'on hydrolyse ensuite pour obtenir le phosphore sous forme orthophosphorique ; le phosphore est alors coloré par le réactif céruléomolybdique.

Les dosages sur le foie sont pratiqués de la même manière à partir d'extraits de foie préparés de la façon suivante ; le foie frais est pesé immédiatement après le prélèvement et après avoir été essoré sur du papier filtre ; puis on le broye avec un ultra-turax dans un mélange de méthylal-méthanol pour extraire les lipides. Ceux-ci sont purifiés, pesés et, à partir de cet extrait lipidique repris par du chloroforme, sont pratiqués les différents dosages. Il est très important évidemment de ne pas laisser sécher le foie après le prélèvement, mais en opérant de façon très rapide et toujours identique nous avons des résultats reproductibles.

II - PROTOCOLE PARTICULIER :

Nous menons de front deux séries d'expériences avec un intervalle de temps d'environ six mois entre chaque série. Dans chaque expérimentation, une partie des animaux est nourrie avec de l'aliment semi-synthétique tandis qu'à la nourriture des autres est ajouté un hypocholestérolémiant voisin de l'Atromid, en l'occurence le BIS hydroxy-éthylthio 1 - 10 decane. Nous avons essayé, tout d'abord, d'inclure ce produit dans l'eau de boisson, mais comme les animaux ne semblaient pas goûter ce mode d'administration, nous avons fini par saupoudrer tout simplement l'aliment aggloméré par la poudre de comprimés préalablement écrasés. Cette méthode d'administration étant, nous en convenons, relativement peu précise, nous estimons toutefois que les animaux ont dans l'ensemble absorbé la quasi totalité du médicament.

III - RESULTATS ET COMMENTAIRES

1) Résultats :

a) Une première expérience a porté sur vingt-deux rats pesant environ 160 grammes, sur lesquels, nous l'avons dit, est pratiquée une hépatectomie partielle; 10 de ces rats sont nourris normalement avec de l'aliment aggloméré, 12 autres rats sont traités avec un régime normal auquel on adjoint l'agent hypolipidémiant à raison de 100 mg/Kg pour les 15 premiers jours et 200 mg/Kg pour les jours suivants.

1°) - Dans le premier groupe de rats seulement hépatectomisés, deux rats sont morts, probablement par lâchage de la ligature quelques jours après l'hépatectomie partielle, deux ont été sacrifiés dix huit jours après cette hépatectomie, les six autres vingt-six jours après celle-ci. La régénération hépatique a été faible chez les deux premiers et importante chez les six autres.

D'après ces résultats le poids moyen des foies après hépatectomie partielle atteint 12,32 grammes pour un poids moyen du rat de 250 grammes.

Dans cette première expérience le poids moyen de tissu hépatique régénéré est de 6,41 grammes.

En ce qui concerne les lipides hépatiques, comme le montrent les tableaux où les dosages sont exprimés en milligrammes par gramme de poids de foie frais, on remarque que :

- Les lipides totaux augmentent peu, de manière non significative de..... 2
- Le cholestérol s'abaisse d'une façon modérée mais significative de..... 0,5
- Les triglycérides hépatiques augmentent de..... 0,8

mais de façon non significative.

1ère SERIE

RESULTATS CONCERNANT LES RATS HEPATECTOMISES

Sacrifice après	N°	Prise d'essai de foie en milligrammes	Poids de rat en grammes		Poids du foie lors du sacrifice en grammes	Poids du foie régénéré en grammes
			Avant	Après		
mort	/	1,238	115	/	/	/
18 jours	2	808	115	200	9,233	5,291
18 jours	3	965	115	220	9,317	5,532
26 jours	10	1.242	175	315	14,597	8,839
26 jours	11	1.325	160	220	9,661	5,236
mort	/	1.476	165	/	/	/
26 jours	16	1.358	175	235	12,892	7,250
26 jours	17	1.170	190	260	15,959	8,629
26 jours	18	880	190	255	14,530	6,910
26 jours	22	1.351	205	290	12,387	3,638
moyennes			160,5	250	12,322	6,415

Ière SERIE

RESULTATS CONCERNANT LES RATS HEPATECTOMISES

DOSAGES CHIMIQUES SUR LE TISSU HEPATIQUE

N°	Taux des lipides totaux en mg/g		Taux du cholestérol en mg/g		Taux des triglycérides en mg/g		Taux des phospholipides en mg/g	
	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
	43,7		2,5		3,7		19,9	
2	45,0	49,5	2,4	1,9	3,4	2,4	22,3	22,0
3	49,6	51,0	2,6	2,0	6,3	3,9	23,0	25,0
10	50,0	48,8	3,1	2,4	2,6	4,2	26,6	21,9
11	52,0	47,3	2,7	2,4	2,9	4,3	27,5	22,7
	54,0				3,2			
16	45,5	48,0	2,3	1,9	3,2	5,0	23,1	22,7
17	51,5	45,5	2,5	1,8	2,9	5,5	24,3	20,3
18	46,5	54,5	2,7	1,8	3,9	5,0	23,7	17,2
22	48,0	59,0	2,3	2,1	3,6	4,6	24,7	24,0
moyennes	48,5	50,5	2,5	2,0	3,6	4,4	24,4	22,0

. Les phospholipides baissent de..... 2,4
différence significative.

Sur le sérum seul le dosage du cholestérol a été pratiqué, le taux moyen est de..... 0,52g/l comparativement au taux de..... 0,60g/l chez les rats témoins.

2°) - Dans le deuxième groupe de rats hépatectomisés et traités par l'hypolipémiant, trois d'entre eux sont morts, deux sont sacrifiés au bout de 18 jours, 7 au bout de 26 jours. Les deux premiers rats ont un foie peu augmenté de volume, les 7 autres rats présentent une régénération hépatique importante ; un des foies pesant même presque 20,7 grammes, la moyenne du poids des foies est de 13,8 grammes pour un poids moyen total de 265 grammes. Ici le poids moyen du tissu hépatique régénéré est de 7,87 grammes, donc nettement supérieur à la moyenne dans l'expérience précédente.

Quant aux variations des lipides hépatiques, elles se caractérisent par :

- une augmentation significative de..... 5,7
des lipides totaux,
- une baisse significative de 0,6
du cholestérol,
- une diminution des triglycérides
évaluée à..... 0,4
n'étant pas significative,
- une légère augmentation des phospholipides de..... 0,5
non significative.

Quant à la cholestérolémie elle est identique à celle des témoins.

Ière SERIE

RESULTATS CONCERNANT LES RATS HEPATECTOMISES

ET TRAITES PAR LE BIS HYDROXY-ETHYLTHIO 1 - 10 DECANE

Sacrifice après	N°	Prise d'essai de foie en milligrammes	Poids du rat en grammes		Poids du foie lors du sacrifice en grammes	Poids du foie régénéré en grammes
			avant	après		
18 jours	4	919	115	180	7,454	3,623
mort	/	996	120	/	/	/
18 jours	6	1.189	105	200	9,838	6,277
mort	/	1.057	160	/	/	/
26 jours	8	1.176	170	280	15,385	10,061
26 jours	9	1.244	155	260	4,900	10,894
26 jours	13	1.170	190	295	4,410	7,080
26 jours	14	1.013	170	210	11,549	6,062
26 jours	15	1.010	175	270	14,264	8,274
26 jours	19	1.035	200	330	15,565	6,600
mort	/	1.186	210	/		/
26 jours	21	1.398	210	350	20,791	11,689
Moyennes			165	265	13,800	7,84

Ière SERIE

RESULTATS CONCERNANT LES RATS HEPATECTOMISES
ET TRAITES PAR LE BIS HYDROXY-ETHYLTHIO 1 - 10 DECANE
DOSAGES CHIMIQUES EFFECTUES SUR LE TISSU HEPATIQUE

N°	Taux des lipides totaux en mg/g		Taux du cholestérol en mg/g		Taux des triglycérides en mg/g		Taux des phospholipides en mg/g	
	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
4	52,0	52,5	2,5	1,9	5,7	3,1	24,0	24,5
	52,7		3,7		5,2		23,0	
6	39,2	46,0	2,7	1,9	3,5	2,4	23,8	23,0
	50,0				3,3			
8	51,0	55,1	2,8	2,0	3,6	4,8	24,5	26,1
9	50,0	52,2	3,4	1,8	3,1	2,9	25,8	22,7
13	50,5	56,0	2,2	2,0	3,8	3,7	24,3	26,0
14	52,5	52,0	2,9	1,9	3,8	2,2	25,5	26,3
15	47,0	53,0	3,1	2,4	4,0	3,7	23,1	26,7
19	47,0	63,0	2,0	1,6	3,8	5,5	22,0	18,5
	47,0		1,8					
21	53,5	63,5	2,0	2,3	4,9	4,3	26,8	30,5
moyennes	49,3	55,0	2,6	2,0	4,0	3,6	24,4	24,9

b) La deuxième expérimentation a porté sur 18 rats pesant environ 125 grammes donc plus petits que ceux de l'expérience précédente.

1) Dans le premier lot, tous les rats, soit 9, sont hépatectomisés partiellement et sont nourris normalement. Un d'entre eux est mort et les 8 autres sont sacrifiés exactement un mois après ; la régénération hépatique est plus faible que lors de la première expérience. Le poids moyen du foie étant de 9, 67 g mais il faut tenir compte que les rats sont au départ plus petits.

Ici le poids moyen de tissu hépatique régénéré est de 5,54 grammes.

Comme lors de la première expérience :

- Les lipides ont augmenté de..... 4,9
  mais de façon non significative
- De même la teneur du foie en cholestérol a baissé de..... 0,5
  différence non significative.
- La teneur en triglycérides a augmenté de..... 1,5
  différence non significative
- Et les phospholipides baissent légèrement de..... 1,2
  différence non significative.

Dans le sérum, les taux du cholestérol, des triglycérides, des phospholipides sont plus faibles que chez les rats témoins non hépatectomisés, et on note une baisse :

- du cholestérol de..... 0,19g/l
- des triglycérides de..... 0,22g/l
- des phospholipides de..... 0,07g/l

2ème SERIE

RESULTATS CONCERNANT LES RATS HEPATECTOMISES

Sacrifice après	lettre	Prise d'essai de foie en milligrammes	Poids du rat en grammes		Poids du foie lors du sacrifice en grammes	Poids de foie régénéré en grammes
			avant	après		
30 jours	A	677	120	190	8,122	4,049
30 jours	B	780	125	229	9,423	5,453
30 jours	E	205	111	226	10,360	5,815
30 jours	F	481	126	270	13,322	9,053
mort	I	937	153			
30 jours	J	1005	156	230	8,841	4,596
30 jours	N	937	135	282	11,821	8,008
30 jours	P	574	125	204	7,692	3,516
30 jours	Q	818	135	227	7,804	3,872
moyennes			129	232	9,673	5,54

2ème SERIE

RESULTATS CONCERNANT LES RATS HEPATECTOMISES
DOSAGES EFFECTUES SUR LE TISSU HEPATIQUE

Lettre	Taux des lipides totaux en mg/g		Taux du cholestérol en mg/g		Taux des triglycérides en mg/g		Taux des phospholipides en mg/g	
	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
A	52,8	58,8	3,4	2,6	5,6	7,5	29,5	27,3
B	57,1	58,5	2,9	2,6	5,5	4,2	25,2	25,7
E	52,0	56,3	2,1	2,7	8,0	6,2	23,7	27,9
F	51,4	53,3	2,7	3,2	4,2	5,4	22,0	22,2
	48,6		2,4		2,6		33,0	
J	41,0	47,2	2,9	2,2	1,8	2,7	22,4	23,3
N	53,1	41,6	3,3	1,6	2,5	2,6	29,7	22,5
P	49,9	68,4	2,9	2,3	4,0	11,0	26,0	26,5
Q	44,2	57,2	2,8	2,7	2,3	5,9	27,1	21,4
moyennes	50,2	55,1	2,9	2,4	4,2	5,7	25,7	24,6

2) Dans le second lot de 9 rats, traités par un régime normal et un agent hypolipidémiant, à la dose de 200 mg/Kg/jour, pendant un mois après hépatectomie partielle, deux rats sont morts, les autres sont sacrifiés au bout d'un mois. Ces rats présentent une régénération hépatique très légèrement plus élevée que celle des animaux n'ayant pas absorbé le médicament ; le poids moyen des foies étant de 10,07 grammes pour un poids moyen total de rat de 242 grammes. L'augmentation du poids du foie est de 6,66 grammes en moyenne comparativement à l'augmentation de 5,54 g pour les rats témoins.

La teneur du foie en :

- Lipides totaux augmente de..... 3,6
  de manière non significative
- Cholestérol diminue significativement de..... 0,6
- Triglycérides augmente de même de façon significative de..... 1,2
- Phospholipides est inchangée, augmentant non significativement de.. 0,7

Enfin dans le sérum, la cholestérolémie est encore plus basse que chez les animaux témoins hépatectomisés, passant de : 0,55 g/l à 0, 47 g/l ; les triglycérides et les phospholipides étant sensiblement identiques à ceux des animaux hépatectomisés.

2) Commentaires :

a) Dans les deux séries d'expériences l'adjonction d'un hypolipidémiant n'a pas empêché la régénération parenchymateuse ; elle l'a au contraire accrue, ce qui semble indiquer que les mécanismes mis en jeu dans

2ème SERIE

RESULTATS CONCERNANT LES RATS HEPATECTOMISES
TRAITES PAR LE BIS HYDROXY-ETHYLTHIO I - 10 DECANE

Sacrifice après	lettre	Prise d'essai de foie en milligrammes	Poids du rat en grammes		Poids du foie lors du sacrifice en grammes	Poids de foie régénéré en grammes
			avant	après		
30 jours	C	774	125	213	8,789	4,813
30 jours	D	830	125	227	9,329	5,409
mort	G	527	118	/	/	/
30 jours	H	570	111	216	8,408	4,228
30 jours	K	936	142	238	10,946	7,132
30 jours	L	1261	152	290	13,143	9,154
mort	M	1256	160	/	/	/
30 jours	O	1341	165	224	8,432	3,773
30 jours	R	1137	180	290	11,467	5,104
moyennes			142	242	10,073	5,66

2ème SERIE

RESULTATS CONCERNANT LES RATS HEPATECTOMISES
ET TRAITES PAR LE BIS HYDROXY-ETHYLTHIO 1 - 10 DECANE

lettre	Taux des lipides totaux en mg/g		Taux du cholestérol en mg/g		Taux des triglycérides en mg/g		Taux des phospholipides en mg/g	
	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
C	56,1	61,6	2,7	2,3	2,8	5,9	22,7	28,0
D	53,6	57,9	3,0	2,6	4,8	4,9	29,1	27,9
	54,0		3,1		4,9		30,1	
H	55,0	61,4	2,7	2,4	5,5	5,1	27,9	28,7
K	51,0	54,7	3,0	2,2	3,1	4,0	25,2	29,1
L	45,0	54,6	2,5	1,7	2,2	4,6	20,3	22,6
	54,0		2,9		2,6			
O	51,3	49,4	2,3	1,8	2,2	3,6	24,5	23,5
R	49,3	46,8	2,3	1,8	2,6	3,4	27,1	21,9
moyennes	51,6	55,2	2,6	2,1	3,3	4,5	25,2	25,9

2ème SERIE

TABLEAU COMPARATIF DES RESULTATS GLOBAUX OBTENUS SUR LE SERUM DES RATS

Rats	Taux des lipides totaux en g/litre	Taux des cholestérol en g/litre	Taux des triglycérides en g/litre	Taux des phospholipides en g/litre
témoin	2,85	0,74	0,42	0,47
hépatectomisés partiellement	3,05	0,55	0,20	0,40
hépatectomisés et traités par le bis hydroxy-éthylthio 1-10 décane	2,65	0,47	0,19	0,36

l'hépatectomie et dans l'administration d'hypolipidémiant sont proches ou identiques, mais en tout cas pas opposés. Dans la deuxième série, l'augmentation pondérale après hypolipidémiant est moins nette ; les animaux étaient plus jeunes et la dose d'hypolipidémiant plus forte, proche des doses toxiques ; peut-être est-ce la raison de cette différence.

b) Si on compare les résultats obtenus dans les deux expériences avec alimentation normale sans hypolipidémiant, on constate que les variations des lipides hépatiques, si elles ne sont pas considérables, se font dans le sens d'une diminution du cholestérol, des phospholipides, et d'une augmentation légère des triglycérides. La baisse des phospholipides est donc en accord avec l'hypothèse de MOLIMARD, considérant les phospholipides comme l'inhibiteur normal de la régénération hépatique.

c) Par contre, dans les deux expériences avec administration d'hypolipidémiant on note au niveau du foie une baisse du cholestérol significative, une augmentation minime des phospholipides et des résultats divergents pour les triglycérides.

De plus dans le sang existe une baisse importante du cholestérol et des triglycérides, une diminution moindre des phospholipides.

En comparant tous les résultats contenus dans les deux séries d'expériences, on constate que les variations des phospholipides se font en sens contraire suivant que l'alimentation est normale ou avec hypolipidémiant. Par contre, l'élément le plus constant retrouvé tant au niveau du foie que du sang est la baisse du cholestérol notée dans les deux séries, c'est pourquoi il nous apparaît aussi logique de considérer que le cholestérol, dont la synthèse comme celle des

Ière SERIE

TABLEAU COMPARATIF DES RESULTATS GLOBAUX OBTENUS SUR LE FOIE

- (1) avec les rats hépatectomisés
- (2) avec les rats hépatectomisés et traités par le BIS hydroxy-éthylthio 1 - 10 decane

Poids des rats en grammes		Taux des lipides totaux en mg/g		Taux du cholestérol en mg/g		Taux des triglycérides en mg/g		Taux des phospholipides en mg/g	
avant	après	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
160,5 ± 23,7	250,0 ± 31,5	48,5 ± 2,3	50,5 ± 3,5	2,5 ± 0,2	2,0 ± 0,2	3,6 ± 0,9	4,4 ± 0,7	24,4 ± 1,5	22,0 ± 1,9
DIFFERENCE		DIFFERENCE		DIFFERENCE		DIFFERENCE		DIFFERENCE	
+ 89,5		+ 2,0 ± 4,9 NS		− 0,5 ± 0,19 S p < 0,001		+ 0,8 ± 1,3 NS		− 2,4 ± 2,3 S p < 0,05	
VARIATION		VARIATION		VARIATION		VARIATION		VARIATION	
↗		↗		↘		↗		↘	
avant	après	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
165,0 ± 22,5	265,0 ± 43,8	49,3 ± 3,3	55,0 ± 3,1	2,6 ± 0,4	2,0 ± 0,2	4,0 ± 0,6	3,6 ± 0,8	24,4 ± 1,0	24,9 ± 0,25
DIFFERENCE		DIFFERENCE		DIFFERENCE		DIFFERENCE		DIFFERENCE	
+ 100,0		+ 5,7 ± 3,8 S p < 0,01		− 0,6 ± 0,4 S p < 0,01		− 0,4 ± 0,9 NS		+ 0,5 ± 1,9 NS	
VARIATION		VARIATION		VARIATION		VARIATION		VARIATION	
↗		↗		↘		↘		↗	

des phospholipides est en majeure partie hépatique, pourrait être le facteur normalement inhibiteur dont la chute déclencherait la régénération.

HISTOLOGIE

L'étude du foie des rats entre le 25ème jour et le 30ème jour de la régénérescence hépatique montre un tissu hépatique hautement vascularisé avec des éléments cellulaires normaux et une teneur en glycogène très légèrement abaissée par rapport aux rats témoins.

De plus, chez les rats hépatectomisés et ayant absorbé le médicament hypolipidémiant, on retrouve les modifications histologiques décrites à propos des hypocholestérolémiants. Ainsi PAGET, HESS, STRAUBLI et RIESS (113 et 146) ont remarqué une augmentation de la taille des hépatocytes et une accumulation d'organules semblables à des lysosomes, qui pour eux présentent les caractéristiques morphologiques des micro-corps.

De plus il existe une très forte diminution du glycogène hépatique dans la quasi totalité des animaux, même à un stade tardif de la régénération. Il est possible que cette forte baisse soit liée à l'hypocholestérolémiant, mais on peut se demander si cette chute du glycogène, que l'on note aussi après hépatectomie partielle, ne pourrait pas être considérée comme la cause de l'hypertrophie compensatrice, car celle-ci est plus marquée avec l'hypocholestérolémiant. Des travaux ultérieurs mériteraient d'être faits dans ce sens.

RESULTATS HISTOLOGIQUES : Evaluation du glycogène dans le foie exprimée en croix (+) concernant :

(1) Les rats de la première série

(2) Les rats de la 2ème série.

Rats hépatectomisés partiellement

Rats hépatectomisés partiellement et traités par le Bis. hydroxy. éthylthio. 1. to decane

	AVANT	APRES		AVANT	APRES
2	+ +	+	4	+ + +	+
3	+ + +	+ + +	6	+ +	+
10	+ +	+	8	+ + +	+
(1) 11	+ +	+	9	+ + +	+ +
16	+ + +	+ +	13	+ +	+
17	+ + +	+	14	+ + +	+
18	+ + +	+ +	15	+ +	0
22	+ +	+	19	+ + +	+
			21	+ +	0
A	+ + +	+ +	C	+ + +	0
B	+ +	+ +	D	+ + +	0
E	+ +	+	H	+ +	0
(2) F	+ + +	+ + +	K	+ + +	+ +
J	+ + +	+ +	L	+ +	+
N	+ + +	+	O	+ + +	0
P	+ +	+	R	+ +	+
Q	+ + +	+			

CONCLUSIONS

Au cours de ce travail nous avons exposé les différentes théories pouvant expliquer le déclenchement et la régulation de la réparation parenchymateuse du foie.

Parmi celles-ci, nous avons insisté sur la théorie humorale, qui met en cause, en particulier, un facteur inhibiteur normalement présent, dont la déficience provoquerait la régénération parenchymateuse.

Nous avons recherché si un tel facteur pouvait être un constituant lipidique du foie ou du plasma, en particulier, un phospholipide.

Nous avons donc mesuré après hépatectomie partielle le taux des lipides totaux, du cholestérol , des triglycérides et des phospholipides du foie et du plasma. Et nous avons comparé ces résultats avec ceux obtenus par une hépatectomie partielle associée à un traitement par un hypocholestérolémiant de synthèse voisin de l'Atromid : le Bis Hydroxy-éthylthio 1 - 10 decane capable lui même de modifier la teneur en cholestérol et en triglycérides du foie et du plasma, donc d'influencer la régénération hépatique.

Les résultats ont été les suivants :

- L'adjonction du Bis Hydroxy-éthylthio 1-10 decane ne s'oppose pas à la réparation parenchymateuse du foie, elle accroit au contraire le poids de tissu hépatique néoformé.

- Le rôle des phospholipides comme inhibiteur normal de la régénération n'est nullement prouvé :

. car la teneur hépatique en phospholipides varie en sens inverse après hépatectomie, ou hépatectomie avec hypocholestérolémiant,

. car la teneur sanguine varie peu dans les deux cas.

- Par contre, le cholestérol pourrait jouer plus vraisemblablement ce rôle d'inhibiteur physiologique, car il diminue dans le foie et dans le sang après hépatectomie partielle ou après hépatectomie associée à l'hypocholestérolémiant.

- Dans l'hépatectomie partielle et plus encore quand elle est associée à l'hypocholestérolémiant, on note une baisse de la teneur en glycogène de la cellule hépatique, très importante et durable dans le second cas ; il est possible que les enzymes impliquées dans la synthèse du glycogène (phosphorylase glycogène synthétase) induisent les multiplications cellulaires et la réparation parenchymateuse du foie ; simple hypothèse de travail méritant vérification.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABERCROMBIE M., et HARKNESS R.D.
"Growth of cell population and proterties in tissu culture of continued regenerating liver of rat".
Proc. Roy. Soc. B, 1951, 138, 544-561.

2. ALBOT G.
"Classification pathogénèse et morphogénèse des hépatites diffuses aigües et chroniques d'après les notions récentes sur la physico-pathologie hépato-biliaire".
Thèse de Doctorat en Médecine, Paris 1931.

3. AVOY D.R., SWYRD (E.A.), GOULD R.G.
"Effects of alpha-p-chlorophenoxy-isobutyryl ethyl ester (CPIB) with and without androsterone in cholesterol biosynthesis in rat liver".
J. Lipid Res., 1965, 6, 369-376.

4. BADE E.G.
"Fetteaufnahme und Fettverbeitung in der regenerierenden Leber".
Virchows Arch. Path. Anat., 1965, 338, 237-244.

5. BADER G.
"Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur funktionnellen Morphologie der regenerierenden Leberzelle nach partieller Hepatektomie".
Acta hepato-Splenol. (Stuttg.) 1969, 16, 281-297.

6. BALAZS M., MAGYAR I., RICHTER R., VALU J.
"Effect of extract prepared from regenerating liver on liver regeneration in rats poisoned with carbon tetrachloride".
Gastroenterologia, 1966, 105, 4, 214-224.

7. BARONE P., BATOLO D.
"La circolazione intrahepatica nel fegato rigenerante".
Biol. Latina, 1958, 11, 2, 252-266.

8. BAZZIGALUPO G., BELLODI G., CARNEVALI C.
"Significato della rigenerazione epatica sperimentale".
Minerva Med., 1966, 57, 496-500.

9. BECKER F.F., and LANE B.P.
'Regeneration of mammalian liver. IV. Evidence of role of cytoplasmic alterations in preparations for mitosis".
Am. J. Path., 1966, 49, 227-235.

10(a) BENGMARK S., ENGEVICK L., ROSENGREN K.
"Angiography of regenerating human liver after extensive resection".
Surg., 1969, 65, 590-596.

10.(b) BENGMARK S. GUSTAFSON (A)
"Lipid transport following partial hepatectomy in the rat".
Rev. Surg. (Phila.), 1969, 26, 224-226.

10.(c) BENGMARK S., EKHOLM R., OLSSON R.
"Activity of Subcellular Fractions of the normal and regenerating rat liver".
Acta Hepato-Splenol. (Stuttg.), 1967, 14, 80-88.

10.(d) BENGMARK S., HOFSTRÖM L. O., LAUGHRIDGE B.
"Studies of the influence of hepatic artery ligation on liver regeneration in partially hepatectomized rats".
Acta Hepato-Splenol. (Stuttg.), 1969, 16, 349-355.

11(a) BENOZIO M.
"Contribution à l'étude de la régénération hépatique expérimentale".
Thèse pour le Doctorat en Médecine, Paris 1968.

11.(b) BENOZIO M. , PARAF A.,
"La régénération hépatique expérimentale".
Path. Biol. , 1970, vol. 18, n°7-8, 441-449.

12. BERMAN D., SYLVESTER M., MAY E.C.,
SELYE H.
"Adrenal and early hepatic regeneration".
Endocrinol. 1947, 41, 258-264.

13. BEST M.M., DUCAN C.H.
"Hypolipemia and hepatomegaly from ethyl cholorophenoxy-
Metabolism. 1965, 14, 959- (isobutyrate (clofibrate)".

14.(a) BINET L., ROUVILLOIS C., BARGETON D.
"Le foie du lapin, recherche sur l'exclusion circulatoire partielle du foie".
Presse Médicale, 1939, 47, 1157-1159.

14.(b) BINET L., ROUVILLOIS C., BARGETON D.

Presse Médicale, 1939, n°59,

15. BLOOM W., FAWCETT DON. W.
"A text book of histology".
470-479.

16. BOJARSKI T.B. and HIATT H.H.
"Stabilization of thymidilate kinase activity by thymidilate and by thymidine".
Nature (London), 1960, 188, 1112-1114.

17. BOURLIERE F., MOLIMARD R.
"L'action de l'âge sur la régénération du foie chez le rat".
C. R. Soc. Biol., 1957, 151, 7, 1345-1347.

18. BRESNICK E., WILLIAMS S.S. MOSSE H.
"Rate of turnover of deoxythymidine kinase and of its template RNA in regenerating and control liver".
Cancer Res., 1967, 27, 467-475.

19.(a) BRUES A.M., COHEN A.
"The effects of Colchicine and related substances on cell division".
Biochem. J. 1936, 30, (2), 1363-1368.

19.(b) BRUES AM., DRURY D.R., BRUES M.C.
"Quantitative study of cell growth in regenerating liver".
Arch. Path., 1936, 22, 658-673.

19.(c) BRUES A.M. , MARBLE B.B.
"Analysis of mitosis in liver restoration".
J. Exp. Med., 1937, 65, 15-27.

20.(a) BUCHER N.L.R. Boston
"Experimental aspects of hepatic regeneration".
Ière partie The New England Journal of Medecine,
28 Septembre 1967, Vol. 277, n°13, 686-695.

20.(b) BUCHER N.L.R. Boston
"Experimental aspects of hepatic regeneration".
2ème partie. The New England Journal of Medecine,
1967, Vol. 277, n°14, 738-746.

20.(c) BUCHER N.L.R., SCOTT J.F., AUB J.C.
"Regeneration of liver in parabiotic rats".
Cancer Res. 1951, 11, 457-465.

21. BUSCH S., CHAMBON P., MANDEL P., WEIL J.D.
"Effect of partial hepatectomy on ribonucleic acid polymerase of the rat liver".
Biochem. and Biophys. Research Commun., 1962,
7, 255-258.

22.(a) CACHERA R., DARNIS F.
"Examen du foie humain au microscope électronique".
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1956, 1, 296-317.

22.(b) CACHERA R., DARNIS F.
"Examen du foie humain au microscope électronique".
Sem. des Hôp. Paris, 1955, 31, 2187.

23. CACHIN M., PERCOLA F., DE BRUX J., BRUN Ph.
"La thérapeutique par les ADN dans les maladies du foie"
Presse Médicale, 1961, 56, 2612-2614.

24. CAHN J.
"Modifications de la perméabilité des membranes de l'hépatocyte secondaires à toute agression hépatique. Répercussions enzymatiques et conséquences thérapeutiques".
Sem des Hôp. Thérapeutique 1970, 46, n°8,
799-802.

25. CAMARGO A.C., CORNICELLI J., CARDOSO S.S.
"Alteration in lipid content of the liver in the rat after partial hepatectomy".
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1966, 122, 1151-1154.

26. CAMMARANO P., GIUDICE G., POTTER V.R.
"Polyribosomes in regenerating liver".
Biochem. and Biophys. Research Commun., 1965, 19, 487-493.

27. CAMERON G.R.
"Pathology of the cell".
Oliver and Boyd., 1952, Edinburgh and London.

28. CARMINATI G.M., CATTORINI M., SPINA G.
"Esperienze sull' ipertrofia epatica compensatoria da asportazione parziale del fegato nel ratto".
Boll. Soc. Ital. Sper., 1967, 43, 431-434.

29. CATER D.B., HOLMESB.E., MEE L.K.
"Cell division and nucleic acid synthesis in regenerating liver".
Acta Rad. (Suède), 1956, 46, 5, 655-667.

30. CHAMBON Y., PICARD F.
"Préliminaires méthologiques à l'étude expérimentale de l'hyperplasie régénératrice du foie après hépatectomie partielle".
Rev. Inter. d'Hépat., 1967, 17, n°1, 1-14.

31. CHANUTIN A., LUDEWIG S.
"Blood plasma cholestrol and phospholipid phosphorus in rats following partial hepatectomy and following ligation of bile duct".
J. Biol. Chem., 1936, 115, 1-7.

32. CHILD C.G., BARR. D.P., HOLDWADE G.R. HARRISON C.S.
"Liver regeneration following portacaval transposition in dogs".
Ann. Surg., 1958, 138, 600-608.

33. CLARKE AM., THOMSON R.Y., FRAENKEL G.T.
"Vascular factors in liver regeneration".
Surg. Gyn. and Obst., Janvier 1968, vol. 126, n°1, 45-52.

34. COLLIP J.B., KUTZ R.L., LONG CNH., THOMSON D.L., TOBY G., SELYE H.
"Acute fatty liver following partial hepatectomy".
Canad. Med. Ass. J., 1935, 33, 689.

35. CORCOS V., LAGERON A., WEGMANN R., CAROLI J.
"Histochimie du foie. Confrontation biochimique et électronique".
Rev. Int. Hepat., 1967, 17, 27-36.

36. DAGRADI A., BELLINI O., DE CANDIA G. CORSO F.
"Sui quadri istochimici della rigenerazione epatica sperimentale".
Minerva Chir., 1957, 12,-24, 1611-1617.

37. DANIEL Ph.,
"Culture de tissus. Présence d'auto-inhibiteurs de la croissance dans le liquide surnageant des culture de cellules de mammifères".
C.R. Acad. Sc., 1962, 254, 15, 2871-2873.

38. DARNIS F.
"Microscopie électronique et cytologique hépatique".
Rev. Intern. Hépatol., 1962, 12, 151-166.

39. DAVIS Lary V.
"Inhibition of growth and regeneration in hydra by crowded culture".
Nature, 1966, 212, 5067, 1215-1217.

40. DE CANDIA G., CRUCITTI F.
"Epatectomia subtotale sperimentale reintegrazione proteica del fegato residuo e frazioni ellettroforetiche plasmatiche".
Minerva Chir., 1957, 12, 24, 1633-1636.

41. DECLOITRE F.
* "Modification du taux de certaines fractions phosphorées
Thèse de Sciences, Paris 1963.

42. DENTON R., IVY A.
"Effect of feeding liver on rate of regeneration of liver in partially hepatectomized rats".
Am. J. Phys., 1948, 152, 460-464.

43.(a) DERACHE R.
"Aspects physiologiques et biochimiques de la régénération hépatique".
Biol. Med., 1963, 353.

43.(b) DERACHE R.
"Aspects physiologiques et biologiques de la régénération hépatique".
Biol. Méd., 1964, 357.

44. DESPLACES A., BOUCLET D.
"Etude de la croissance pondérale du rat mâle WISTAR, souche Commentry".
Ann. Pharm. Franç., 1964, 64, 22 (6-7), 429-438.

* N.B. : tissulaires au cours de la nécrose et de la réparation, influence de l'acide orotique".

45.(b) DOLJANSKI F.
"The growth of the liver with special reference to mammals ".
Intern. Rev. of Cytology,, 1960, 10, 217-341.

46. EINHORN S.L., HIRSCHBERG E., GELLMORN A.
"Effects of cortisone on regenerating rat liver".
J. Gen. Phys., 1954, 37, 559-574.

47(a) FABRIKANT Jacob I, (Sutton Surrey England).
"The spatial distribution of parenchymal cell proliferation during regeneration of the liver".
The Johns Hopkins Medical Journal, Mars 1967, Vol. 120, n°3, 137-147.

48(b) FABRIKANT J.I.
"Kinetic analysis of hepatic regeneration".
Growth, 1967, 31, 311-315.

48. FEIGELSON M., FEIGELSON P., GROSS P.R.
"Xanthine oxydase activity in regenerating liver".
J. Gen. Phys., 1957, 41, 2, 233-242.

49. FIESSENGER N.
"Contribution à l'étude des dégénérescences de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications brutales chez les batraciens".
C.R. Soc. Biol., 1909, 66, 371-391

50.(a) FERRARI V., HARKNESS R.D.
"Free amino-acids in liver and blood after partial hepatectomy in normal and adrenalectomized rats".
J. Physiol., 1954, 124, 443-463.

50.(b) FERRARI V.
"Composti fosforati fisiologici e rigenerazione epatica, ricesche sperimentale e considerazioni terapeutiche".
Arch. Sc. Med., 1954, 98, 146-192.

50. FISBACK F.C.
"Morphologic study of regeneration of liver after partial removal".
Arch. Path., 1929, 7, 955-977.

52(a) FISHER B., RUSS C., UPDEGRAFF H., FISHER E.R.
"Composition of dog liver before and after (30 days) partial hepatectomy and partial hepatectomy with arterialization".
Arch. Arch. Surg. 1954, 69, 263-272.

52.(b) FISHER B., FISHER E.R., SAFFER E.
"Investigation concerning role of humoral factor in liver regeneration".
Cancer Res., 1963, 23, 914-920.

53. FORMIJNE P.,
"Une investigation sur la régénération du foie chez le rat".
Acta Clin. Bel., 1955, 10, 2, 81-87.

54. FORMIJNE P.
"Une investigation sur la régénération du foie chez le rat".
Livre jubilaire du Pr. Govaerts, Masson Ed. 1955, Paris, 512-518.

55. FORTI C.
"Sugli effetti i hepatectomie parziali ripetute".

Boll. Soc. Ital. Biol. Spe., 1954, 30, 704 -711.

56. FRANCK A., MAC JUNKIN, HERBERT C., BREUHAUS B.S.

Proc. Inst. Med. Chicago, 1930, 8, 62

57. FRAYSSINET C.
"Etude chez le rat de l'hypertrophie compensatrice du foie après ablation partielle".
Thèse de Sciences, Paris 1962.

58. GANSLER H., ROUILLER C.
"Modificationsphysiologique et pathologique du chondriome, étude au microscope électronique".
Schweiz Ztshr. Allg. Path., 1956, 19, 217-243.

59. GAJDOS A.
"L'évolution des molécules protéiniques".
1. La synthèse des protéines.
La Nouvelle Presse Médicale, 1972, 1, n°9, 593-597.

60. GARR MI.
"The phospholipides of liver fraction incorporation of orthophosphate in vivo in normal and regenerating rat liver".
Biochem. Biophys. Acta, 1965, 106, 357-370.

61. GARRIDO M.
'Factores de regulacion en la regeneracion hepatica".
Rev. Clin. Esp., 1968, 109, 101-106.

62.(a) GENTILE J.M.
"A cell growth stimulating factor in partially hepatectomized rat serum".
Surg. Forum, 1968, 19, 62-63.

62.(b) GENTILE J.M.
"Liver regeneration. Old and new concept".
Am. J; Surg., 1970, 120, 2-6.

63.(a) GERSHBEIN L.L.
"Effect of hypoglycemic agent on liver regeneration"
Bioch. Pharmacol. , 1967, 15, 1117-1120.

63.(b) GERSHBEIN L.L. , SINGH E.J.
"Hepatic lipid changes during liver regeneration in the rat".
Acta Hépato-Splenologica, 1970, t. 17, n°5, 307-323.

64. GLENDE E.A., MORGAN W.S.
"Alteration in liver lipid and lipid fatty acid composition after partial hepatectomy in the rat".
Exp. Molec. Path., 1968, 190-200.

65.(a) GLINOS A.D.
"Mécanism of growth control in liver regeneration".
Science 1956, 123, 673-674.

65.(b) GLINOS A. , GEY G.
"Humoral factors involved in the induction of liver regeneration in the rat".

66. GRISHAM J.W., LEONG G.F., ALBRIGHT M.L., EMERSON J.D.
"Effect of exchange transfusion on labeling of nuclei with H^3 thymidine and on mitosis in hepatocytes of normal and regenerating liver".
Cancer Res., 1966, 26, 1476-1485.

67. GÜNTER G., HUBNER K., PAUL A.
"Mitose-Rhythmen der Leber nach Teilhepatektomie".
Virchows Arch. Path. Anat., 1968, 1, 69-79.

68. GUZZON V.
Sulla attivita succinodeidrogenasica del fegato, della milza e del rene di ratti durante la rigenerazione epatica".
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper ,1957, 33, 6, 927-930.

69.(a) HARKNESS R.D.
"Regeneration of liver".
Brit. Med. Bull., 1957, 13, 2, 87-93.

69.(b) HARKNESS R.D.
"Changes in liber of rat after partial hepatectomy".
J. Physiol., 1952, 117, 267-277.

69.(c) HARKNESS R.D.
"Collagen in regenereting liver of rat".
J. Physiol., 1952, 117, 257-266.

69.(d) HARKNESS M.L.R., HARKNESS R.D.
"Further observations on collagen in regenerating liver of rat".
J. Physiol., 1954, 123, 482-491.

70. HAYS D.M., TEDO I., MATSUSHIMA Y.
"Stimulation of in vitro growth of rat liver cells with serum drawn following partial hepatectomy".
J. Surg. Res., 1969, 9, 133

71. HECHT L.I., POTTER V.R.
"Nucleic acid metabolism in regenerating rat liver : role of desoxyribonucleic acid synthesis in vivo.
Nucleic acid metabolism in regenerating rat liver : intermediate in synthetis of DNA pyrimidine nucleotides".
Cancer Res., 1956, 16, 10, 988-993
999-1004.

72. HEMINGWAY J.T.
"Influence of plasma proteines in the control of mitosis-rates in regenerating liver".
Nature 1961, (Lond.), 191, 706-707.

73. HESS R., STAUBLI W., RIESS W.
"Nature de l'effet hépatomégalique produit chez le rat par l'éthyl-chlorophenoxy-isobutyrate".
Nature , 1965, 208, 856-858.

74. HIATT M.M., BOJARSKI T.B.
"Stimulation of thymidylate kinase activity in rat tissues by thymidine administration".
Biochem. Biophys. Research. Commun, 1960, 2, 37

75. HIGGINS G.M., ANDERSON R.M.
"Experimental pathology of liver; restoration of liver of white rat following partial surgical removal".
Arch. Path. 1931, 12, 186-202.

76. HIMSWORTH H.P.
"Lectures on the liver and its deseases".
Comprising the Lowell lectures delivered at Boston Massachussetts, 1947. Blackwell Scientific Publication, Oxford.

77. HIRAMOTO R.,
"Immunochemical studies on kidney hypertrophy of the rat".
Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med., 1962, 8, 648-651.

78. HUGHES AF.W
"The effect of inhibitory substances on cell division. A study on living cells in tissue cultures".
Quart. J. Microscop. Sc., 1950, 91, 251-278.

79. INFANTE R., PETIT D., ALANDOR G., RAISONNIER A., CAROLI J.
"Biosynthèse des lipoprotéines par le foie en régénération".
Biol. et Gastro-Ent., 1969, 2, 217.

80. INGLE D.J., BAKER B.L.
"Histology and regenerative capacity of liver following multiple partial hepatectomies".
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1957, 95, 4, 813-815.

81. IONESCU M., CRACIUM O.
"On the importance of the spleen in generation of the liver in dogs".
Acta Anat., 1961, 47, 261-273.

82. JACOBSON W.
"The function of the leuconostoc citrovorum factor in cell division, and the inactivition of aminopterin".
J. Physiol., 1954, 123, 618-623.

83. JAFFE J.J.
"Diurnal mitotic periodicity in regeneratingrat liver".
Anat. Record., 1959, 134, 365

84. JARDETZKY C.D., BARNUM C.P., VERMUND H.
"Desoxyribonncleic acid and phospholipid metabolism in regenerating liver and effect of X-radiation".
J. Biol. Chem., 1956, 222, 1, 421-433.

85. JOHNSON H.A.
"Liver regeneration and the "critical mass hypothesis!"
Am. J. Path., 1969, 57, 1-15.

86. KARN G.M., VARS H.M.
"Hepatic artery and liver regeneration in rat".
S. Forum, 1950, 186-191.

87. KOVALENKO Nia.
"Aktivnost ' nekotorykh fortataz v normal ' noi regenerirovaskei pecheni beremennykh krys".
Biull. Eksp. Biol. Med., 1968, 65, 83-87.

88. LAQUERRIERE R.
" Les modifications de la teneur en ADN des noyaux des cellules hépatiques du cobaye après hépatectomie partielle".
C.R. Soc. Biol., 1957, 151, 1272.

89. LEMAIRE A., LOEPER J.
Journées Thérapeutiques, DOIN Ed., Paris 1959, 313.

90.(a) LEVIN E., JOHNSON R.M., ALBERT S.
"Phospholipid metabolisme in cell fractions of regenerating rat liver".
Arch. Biochim. Biophys., 1958, 73, 247

91. LIEBERMANN I., SHORT J.
"Hepatic blood supply and control dioxyribonucleic acid synthesis".
Am. J. Physiol., 1965, 208, 896-902.

90.(b) LEVIN E., ALBERT S., JOHNSON R.M.
"Metabolism of phospholipides associated with cell division".
Arch. Bioch., Biophys. , 1956, 64, 2, 272-277.

92.(a) LOEPER J., LOEPER J. (Melle).
"L'acide mercapto-pyruvique et la défense du foie dans l'intoxication au tétra-chlorure de carbone".
C.R. Soc. Biol., 1952, 146, 61-62.

92.(b) LOEPER J.
"Contribution à l'étude de la régénération hépatique".
Presse Médicale, 1963, 71, 2187-2188.

92.(c) LOEPER J.
"Contribution à l'étude de la régénération hépatique après hépatectomie partielle".
C.R. Soc. Biol., 1965, 159, 3, 637-643.

92.(d) LOEPER J., LOEPER J. (Melle), BEURLET J.
"Action de l'acide adénosine monophosphorique sur l'hépatite toxique au tétrachlorure de carbone".
C.R. Soc. Biol., 1964, 158, 1247

92.(e) LOEPER J., BONNET J.L., LOEPER J. (Melle).
"Contribution à l'étude de la régénération hépatique après hépatectomie partielle".
C.R. Soc. Biol., 1965, 159, 637.

92.(f) LOEPER J., COMPERE R., LOEPER J. (Melle).
"Action d'un extrait total de foie sur la régénération Hépatique".
Progr. Med., Paris, 1969, 97, 139-146.

93. LUDEWIG S., MINOR G.R., HORTENSTINE J.C.
"Lipid distribution in rat liver after partial hepatectomy".
Proc. Soc. Exp. Biol., New-York, 1969, 42, 158-161.

94. MAC JUNKIN F.A., BREUHAUS H.C.
"Homologous liver as stimulus to hepatic regeneration".
Arch. Path., 1931, 12, 901-908.

95. MAJUMUDAR C.,TSUKADA K., LIEBERMANN I.
"Liver synthesis after partial hepatectomy and acute stress".
J. Biol. Chem., 1967, 242-700-704.

96. MALLET-GUY P.,DEVIC M ,FEROLDI. J.
"La régénération hépatique après hépatectomie partielle".
Lyon Chirurgical, 1953, 48, n°846, 929-946.

97. MANGIANTINI M.T., TRENTALANCE A., TARSIA N.
"Richerche sul sangue di animali con fegato rigenerante". I perfusione del fegato isolato di rato con sangue di animali parzialmente epatectomizizzati".
Boll. Chimico. Farm., 1965, 104, 803-811.

98.(a)MANN F.C.
"Studies on dehepatized animal".
J. Mt. Sinai Hospital, 1944, 11, 65-74.

98.(b) MANN F.C., FISHBACK F.C., GAY J.G., GREEN G.F.
"Experimental pathology of liver".
Arch. Path., 1931, 12, 787-793.

99. MANNIX H.Jr., CORNELL G., O'SULLIVAN W.D.
"Regeneration of liver in monkey and in monkey with portacaval shunt".
Surgery, 1956, n°5, 874-879.

100(a)MARSHACK A., BYRON R.L.
"Use of regenerating liver as method of assay".
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1945, 59, 200-202.

100.(b) MARSHACK A., WALKER A.
"Mitosis in regenerating liver".
Science, 1945, 101, 94

100.(c) MARSHACK A., WALKER A.C.

"Effect of liver fractions on mitosis on regenerating liver".

Am. J. Phys., 1945, 143, 226-234.

101. MARTINI V., ORUNESU M.
"Sur l'activation des acides gras et la teneur en coenzyme A (CoA) dans le foie régénérant du rat".
C.R. Soc. Biol., 1957, 151, 7, 1294-1295.

102. MARUBINI E.
"Criteri di valutazione quantitative della zigenerazione epatica".
Experimentale may/june 1966, 68, 116-159.

103. MOLIMARD R.
"La régulation des masses parenchymateuses dans l'organisme".
Thèse pour le Doctorat en Médecine, Paris 1959.

104. MOOLTEN F.L., BUCHER N.L.
"Regeneration of rat liver transfer of humoral agent by croes circulation".
Science, 1967, 158, 272-274.

105. MOYSON F.
"Etude autoradiographique de l'incorporation nucléocytoplasmique d'acides aminés marqués dans le foie normal et en régénération"
Arch. Biol. Bel., 1955, 66, 2, 149-166.

106. NARAYAN K.A., MARY G.E., KUMMEROW F.A.
"Rat serum proteins after partial hepatectomy".
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1968, 129, 6-12.

107. NOVIKOFF A.B., ESSNER E.
" The liver cell. Some new approaches to its study".
Am. J. Med., 1960, 29, 102-131.

108. NYGAARD O;, RUSCH H.P.
"Incorporation of radioactive phosphate into nucleic acids of regenerating rat liver".
Cancer Res., 1955, 15, 4, 240-245.

109. OBERLING Ch.
"Les facteurs de la croissance cellulaire".
Paris, Masson et Cie Ed., 1956.

110. OHNISHI T.
"Chemical analysis of regenerating rat liver with special reference to its A-T-P content".
J. Fac. Sci. Uni., Tokio Sect. IV, 1955, 7, 3, 347-357.

111. O'CONNOR P.T.
"The partial purification and some proterties of a deoxyribonuclease from regenerating rat liver".

112. OVE P., JENKINS M.D., LAZLO J.
"DNA replication and degradation in mammalian tissue changes in DNA polymerase and nuclease during rat liver regeneration".
Biochim. Biophys. Acta., 1969, 174, 629-635.

113. PAGET G.E.
"Experimental studies on the toxicity of atromid with particular reference to fine structural changes in the liver of rodents".
J. Atheroscler. Res. (Amst.), 1963, 3, 729 - 736.

114. PALMA A., POLLINI P.R.
"Contributo allo studio della circulazione intra-lobulare del fegato, nel ratto parzialmente epatecto-mizzato".
Monit. Zool. Ital., 1962, 70, 354-368.

✱

116. PARKER J.J.,
"Liver regeneration following hepatectomy evalued by scintillation scanning".
Radiology, fev. 1967, 88, 342-344.

117. PELLET H., GIRARD P.F.
"Médecine expérimentale"
Masson et Cie Ed., 1967.315-321.

118. PETERS R.
"Die Mitosehäufigkeit in der Rattenleber in Abhängigkeit von der Tageszeit, dem Gewicht der Tiere und der Ernährung".
Zeitschrift. für Naturforschung, 1962, 17 b, 164-168.

119. PETIT D., INFANTE R., ALCINDOR G.
"Synthèse des protéines et des lipoprotéines in vivo après hépatectomie partielle".
C.R. Acad. Sci. (D), Paris, 1971, 272, 145-148.

120.(a) PLATT D.S., COCKRILL B.L.
"Liver enlargement and hepatotoxicity : an investigation into the effects of several agents on rat liver enzyme activities".
Biochem. Pharmacol., 1967, 16, 2257-2270.

✱ N.B. : Parentela A., voir page 90 - 115(a), 115(b).

120.(b) PLATT D.S. , THORP J.M.
"Changes in the weight and composition of the liver in the rat, dog and monkey treated with chlorophenoxyyisobutyrate."
Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 915-925.

121. POIRIER J., CHEVREAU J.
Feuillets d'Histologie Humaine, Fascicule 4, 43-55. Librairie Maloine.

122. PRETE F., CHIUMARULO C., CONSIGLIO L.
"Influenza del flusso arterioso e venoso sulla regenerazione epatica dopo epatectomia subtotale nel ratto".
G. Ital. Chir., 1965, 21, 845-856.

123. RABER H., BRANDLE H.
"Beziehungen zwichen RNS und DNS Synthese bei der Leberzellproliferation nach partieller Hepatektomie".
Virchow Arch. (Zellpath.), 1968, 1, 317-322.

124. RAPPAPORT A.M. POTVIN P.
"Aspect fonctionnel de la structure hépatique normale et pathologique".
Rev. Intern. Hépatol., 1963, XIII, 291-358.

125. REPIN Iu. M.
"Dinamika regeneratsii pecheni i nekotorykh biokhimicheskikh izmenenii v krovi i protoplasme pechenochnykh kletok posle".
Eksp. Khir. Anesteziol., 1970, 15, 41-44.

126. RIABININA Z.A.
"Gipertrofica pechenochnykh kletok i ikh lader v regeneriuiush-cheĭ pecheni krys razlichnoyo vozrasts".
Biull. Eksp. Biol. Med., 1968, 65, 111-115.

127. RIGATUZO J.L., LEEG P.G., WOOD R.L.
"Microbody formation in regenerating rat liver".
J. Histochem. Cytochem., 1070, 18, 893-900.

128. ROHR H.P., STREBEL J., BIANCHI L.
"Ultrastrukturell-morphometrische Untersuchangen an der Regeneration nach partieller Hepatektomie".
Beitr. Pathol., 1970, 141, 52-74.

129.(a) ROSENTHAL O., ROGERS G.S., FAHL J.C.
"Enzyme activity changes during the early phases of liver regeneration in the rat".
Cancer Res., 1950, 10, 4, 237-238.

129.(b) ROSENTHAL O., FAHL J.C., VARS H.M.
"Qualitative and quantitative changes in alkaline phosphatase activity of regenerating rat liver".
Am. J. Physiol., 1952, 171, 604-611.

130.(a) ROUILLER Ch.
"Contribution de la microscopie électronique à l'étude du foie normal et pathologique".
Ann. Anat. Path., 1957, 2, 548-561.

130.(b) ROUILLER Ch., SIMON G.
"Contribution de la microscopie électronique au progrès de nos connaissances en cytologie et en histologie hépatique".
Rev. Intern. Hépatol., 1962, 12, 167-206.

130.(c) ROUILLER Ch.
"Les modifications ultrastructurales du cytoplasme des cellules hépatiques".
Triangle, J. Sandoz Sci. Méd., 1070, X, n°4, 177-187.

130.(d) ROUILLER Ch., JESEQUEL A.M.
"Electron microscopy of liver. In the liver : Morphology, biochemistry, physiology".
Edited by Ch. ROUILLER, 2 vol.,
Vol. 1, New York Academic Press, 1963, 195-264.

131. ROUS P., LARRIMORE L.D.
"Relation of the portal blood to liver maintenance, a demonstration of liver atrophy conditional on compensation".
J. Exp. Med., 1920, 31, 609-632.

132. RUBBINSTEIN D., DELAHUNTY T.J.
"Accumulation and release of triglycerides by rat liver following partial Hepatectomy".
"J. Lipid. Res., 1970, 11, 536-543.

133. RUZHINSKAIA N.N., BURLAKOVA E.B., PAL'MINA N.P.
Izmenenie antrokislitel' noĭ aktivnosti lipidov pecheni v protsosse ei regeneratsii posle chastichnoĭ gepatektomiei".
Izv. Akad Nauk., SSSR (Biol.), 1971, 1, 134-137.

134. SAETREN H.
" A principe of auto-regulation of growth".
Exper. Cell. Res., 1956, 11, 1, 229-232.

135. SAKAI A.
"Humoral factor triggering DNA synthesis after partial hepatectomy in the rat".
Nature (Lond.), 1970, 228, 1186-1187.

136. SCHAFFNER F., POPPER H.
"Liver : structure and function".
New-York, Mc Graw Hill Book Company, 1957, 507-510.

137. SCHIAVO (Lo) F., AMICI G., CIRILLO S.
"Ricerche sperimentale in tema di rigenerazione epatica".
G. Ital. Chir., 1969, 25, 377-399.

138. SCHROCK T.R. , BUCHER N.L., MOOLTEN F.L.
"An experimental view of hepatic regeneration".
Johns Hopkins Med. J., 1969, 125, 250-257.

139. SEN GUPTA P., CHAKRABORTY M.S., AIKAT B.K.
"Influence of humoral and splenic factors in hepatic regeneration : an in vitro study".
Indian J. Res., 1968, 56, 1164-1173.

140. SHIKATA T., SUGETAS OKA T.
"Effects of homologous and heterologous liver tissue with adjuvants on the regenerating liver".
Jap. J. Clin. Med., 1966, 24, 1743-1748.

141. SHUTKO A.N., KOMAR V.E., KHANSON K.P.
"K. voprosu o replikativnoĭ forme DNK regeneriuiushcheĭ pecheni krysy".
Biochimiia, 1970, 35, 1090-1093.

142.(a) SIGEL B., BALDIA L.B., DUNN M.R., MENDUKE H.
"Humoral control of liver regeneration".
Surgery - Gynecology and Obstetrics., 1967, vol. n°124, 5, 1023-1031.

142.(b) SIGEL B., BALDIA L.B., BRIGHTMANN S.A., DUNN M.R., PRICE R.I.M.
"Effect of blood reversal in liver auto transplants upon the site of hepatocyte regeneration".
J. Clin. Invest., 1968, 47, 1231-1237.

142.(c) SIGEL B.
"The extra cellular regulation of liver regeneration"
J. Surg. Res. 1969, 9, 337-394.

143.(a) SIMEK J.
"Příčiny vývoje jaterní steatózy po částečné hepatektomie a vztah této změny k paterní regeneraci".
Sborn Ved. Prac. Lek. Fak. Karlov Univ. (Suppl.), 1969, 12, 479-517.

143.(b) SIMEK J.F., RUBINT F., LIEBERMANN I.
"Synthesis of DNA after partial hepatectomy without changes in the lipid and glycogen contents of the liver".
Biochem. Biophys. Res. Commun, 1968, 30, 371-375.

144. SIMMONS F., BOYLE J.D.
"Effects of heterologue serum albumine on liver regeneration after partial hepatectomy".
Arch. Surg. (Chicago), 1969, 98, 369-371.

145. SMYTHE R.L, MOORE R.O.
"A study of possible humoral factor in liver regeneration".
Surgery, 1958, 4, 561-569.

147. SOSA-LUCERO J.C., FELIX A DE LA IGLESIA, GEORGE LUMB.
"Hepatic effects of the new hypolipidemic agent, biphenylyl methylvaleric acid".
Proc. European Soc. for the study of Drug Toxicity, 1970, XI, 191-202.

146. SOLOPAEV B.P., SOLOVEVA G.A., LUZIKA B.
"The stimulation of reparative regeneration of the liver by subcutaneous injection of glycogen".
Bull. of Experim. Biol. Med., 1962, 53, 104-108.

151. STRUNGARU A., BUTCULESCO I., CIONTESCO L.
"Recherche sur les proteines et les lipides de la cellule hépatique au cours de la régénération. Etude comparative de l'action des petites doses de rayons-X et d'un anabolisant de synthèse".
Rev. Roum. Physiol., 1971, 8, 103-110.

152.(a) SVOBODA D., AZARNOFF D.L.
"Response of hepatic microbodies to a hypolipidemic agent, ethyl chlorophenoxyisobutyrate (CPIB)".
J. Cell. Biol., 1966, 30, 442.

152.(b) SVOBODA D., GRADY H., AZARNOFF D.L.
"Microbodies in experimentally altered cells".
J. Cell. Biol., 1967, 35, 127.

153.(a) SZUCH P., FISHER B., LEVINE M.
"A portal blood factor as the humoral agent in liver regeneration".
Science, 1971, 171, 575-577.

153.(b) SZUCH P., FISHER B., FISHER E.R.
"Evaluation of a humoral factor in liver regeneration utilized liver transplants".
Cancer Res., 1971, 31, 322-331.

148. STAUBLI W., REISS W., HESS R.
"Nature of the hepatomegalic effect produced by ethyl-chlorophenoxy-isobutyrate in the rat".
J. Cell. Biol., 1963, 16, 197

149. STEPHENSON G.W.
"Experimental pathology of liver restoration of liver after partial hepatectomy and partial ligation of portal vein".
Arc. Path., 1932, 14, 484-490.

150. STONE C.S.
"Effect of diet on weight of liver and glycogen concentration in partially hepatectomized rats".
Arch. Surg., 1935, 31, 662-676.

154.(a) TELEPNEVA S.I.
"Vliranie syvorotki i plasmy krovi zhivotnykh o regeneriruiushcheĭ pechen ' in na mitozy v pecheni intaktnykh zhivotnykh".
Biull. Eksp. Biol. Med., 1966, 61, 86-88.

154.(b) TELEPNEVA S.I.
Deĭstvie plazmy krovi krys, podvergnutykh chastichnoi gepatektomei, na mitozy v pechneni intaknykh krys retsipientov".
Biull. Exp. Biol. Med., 1967, 63, 104-106.

154.(c) TELEPNEVA S.I.
"Deĭstvie gumoral ' nykh faktorov, regulimiuschikh kletochnie delinie, v peruye chasy regeneratsii pecheni ".
Biull. Eksp. Biol. Med., 1968, 65, 100-103

155. THOMSON R.Y., CLARK A.M.
"Rǫle of portal blood supply in liver regeneration".
Nature, 1965, 208, 5008, 392.

156. TRABUCCHI E., GARATTINI S.
"Hepatic regeneration after partial hepatectomy as a tool to investigate the specificity of antitumoral drugs".
Acta, 1957, 13, n°3, 491-496 (Symposium d'Oslo).

157. TSUKADA K., MORIYAMA T., LYNCH W.E.
"Polydeoxynucleotide intermediates in DNA replication in regenerating liver".
Nature (Lond.), 1968, 220, 162-164.

158 TYDE T.A., HIPKIN L.J., DAVIS J.C.
"Failure of the antibody Method to demonstrate a Circulating Hormonal Factor after Partial Hepatectomy".
Nature, 1966, 5, vol. 209, 1034-1035.

159. UNGUARY G.
"Changes in the vascular structure of the liver following subtotal hepatectomy in the rat".
Acta Morph., Acad. Sci. Hung., 1969, 17, 143-155.

160. VASILESCU V., TURCU G., DIMOFTACHE C.
"Regenerarea hepatica experimentala in lumina cercetarilor moderne".
Fiziol. Norm. Pat., 1967, 12, 143-150.

161. VAVER V.A., POPKOVA G.A., NOVIKOVA M.A.
"Lipidy regeneriruiushchei pecheni krys".
Biokhimiia, 1969, 34, 385-391.

162. VIGLIONE F., MASENTI E.
"Premessa e scopo del lavoro".
Patol Sper., 1957, 45, 5, 353-362.

163. VIRAGH S., BARTOK I.
"On elettrod microscopy study of the regeneration of the liver following partial hepatectomy".
Am. J. Path., 1966, 49, 825-839.

164. VIROLAINEN M.
"Mitotic response in liver autograft after partial hepatectomy in the rat".
Exper. Cell . Res., 1964, 83, 588-591.

165. VORBRODT A., GRUCA S., KRYZOWSKA GRUCA S.
"Cytochemical studies on the participation of endoplasmic reticulum in the formation of lysosomes (dense bodies) in rat hepatocytes".
J. Microscopie, 1971, 12, 73-82.

166. WATANABE M., NAGOYA J.
"DNA Synthesis in polyploid and binucleate hepatic cells in the regenerating rat liver of differents ages".
J. Med. Sci., 1970, 33, 1-11.

167.(a) WEINBREN K. , BILLING B.H.
"Hepatic clearance of bilirubin as an index of cellular function in the regenerating rat liver".
Brit. J. Exp. Path., 1956, 37, 2n 199-204.

167.(b) WEINBREN K.
"The mitotic response after subtotal hepatectomy in the rat".
Brit. J. Exp. Path., 1965, 46, 413-417.

168. WILSON J.W., LEDUC E.H.
"Mitotic rate in mouse liver following intraperitoneal injection of liver, kidney and egg yolk".
Anat. Rec., 1947, 97, 471-473.

169. YAMAMIYA K.
"Electrod microscope study of rat liver remmant after partial hepatectomy".
Arch. Histol. Jap., 1966, 26, 367-387.

170. ZAMBECCARI G.
"Lettre à Franscesco REDI (Rapportée par C. SALVETTI dans ; "La résection partielle du foie".
Bergame C., Conto et Cie, Ed. 1914), 1660.

171. ZOLLNER N.
"Cholesterinester im Serum nach partieller Hepatektomie".
Klin. Wschr., 1966, 44, 154-155.

erratum de la page 83 :

115.(a) PARENTELA A., PEGNATARO L., DI DI PIETRANTONIO M.
"Influenza del filtrato di omogenato di fegato di ratto epatectomizzato sulla rigenerazione epatica".
Ann. Ital. Chir. , 1966, 42, 657-666.

115.(b) PARENTELA A., PIGNATARO L., DI PIETRANTONIO M.
"Influenza del siero di ratto epatectomizzato sulla rigenerazione epatica. Ricerche sperimentali elettroforetiche ed immunoelettroforetiche".
Ann. Ital. Chir., 1966, 42, 1051-1063.

TABLE DES MATIERES

Introduction..... 1

Technique de l'hépatectomie partielle..... 5

Technique d'appréciation de la régénération..... 9

1. Méthodes mesurant l'hyperplasie cellulaire.. 9

2. Méthodes mesurant l'hypertrophie de la masse cellulaire ou méthode pondérale..... 12

3. Méthode personnelle..... 14

Modifications induites par l'hépatectomie..... 15

1. Modifications macroscopiques..... 15

2. Modifications microscopiques..... 16

3. Etat fonctionnel du foie régénérant..... 19

4. Modifications biochimiques..... 21

Conceptions de la régulation de la régénération hépatique..... 27

1. Théorie cellulaire..... 28

2. Théorie vasculaire..... 32

3. Théorie humorale..... 36

Rappel de l'hypothèse de travail..... 41

Apport personnel..... 44

1. Protocole général..... 44

2. Protocole particulier..... 48

3. Résultats et Commentaires..... 49

Conclusions..... 67

Bibliographie..... 69

LE PRESIDENT DE LA THESE :

J. LOEPER

Le DOYEN :

P. CASTAIGNE

VU et permis d'imprimer

Le Recteur de l'ACADEMIE DE PARIS :

R. MALLET